La maladie de Parkinson

Chez le même éditeur

La maladie de Parkinson, reconnaître, évaluer et prendre en charge les troubles cognitifs, par A.-M. Bonnet et T. Hergueta, hors collection. 2009, 134 pages.

Neuropsychologie, par R. Gil, 4e édition, collection Abrégés de médecine. 2009, 432 pages.

Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés, par K. Dujardin et L. Defebvre, 2e édition, collection Neuropsychologie. 2008, 184 pages.

Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique, par K. Dujardin et P. Lemaire, collection Neuropsychologie. 2008, 256 pages.

Anatomie clinique du système nerveux central, par Jean-Michel Prades, hors collection. 2007, 272 pages

Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires, F. Tison, A. Destée, O. Rascol, M. Vildailhet hors collection. 2006, 256 pages.

Les nerfs crâniens, par D. Doyon, K. Marsot-Dupch, J.-P. Francke, F. Benoudiba, 2e édition, hors collection. 2006, 304 pages.

La maladie de Parkinson

2e édition

Coordonné par

Luc Defebvre

Marc Vérin

Avec la collaboration de

J.-P. Azulay, J.-P. Bleton, E. Broussolle, V. Chrysostome, P. Damier, L. Defebvre, P. Derkinderen, K. Dujardin, A. Dürr, C. Ewenczyk, G. Fénelon, V. Fraix, P. Krystkowiak, E. Lohmann, S. Thobois, F. Tison, M. Vérin, F. Viallet, M. Vidailhet, T. Witjas

Préface

Alain Destée

Dessins

Carole Fumat



ELSEVIER
MASSON



ISBN : 978-2-294-71153-4

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Composition–mise en pages : SPI Publisher Service, Pondichéry, Inde
Imprimé en Italie par LegoPrint S.p.a, 38015 Lavis (Trento)
Dépôt légal : avril 2011

Liste des auteurs

Jean-Philippe Azulay, service de neurologie, hôpital de la Timone, Marseille.

Jean-Pierre Bleton, unité de rééducation, service de neurologie, centre Raymond-Garcin, hôpital Sainte-Anne, INSERM U894, Paris.

Emmanuel Broussolle, service de neurologie C, hospices civils de Lyon, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, CNRS, Centre de neurosciences cognitives UMR 5229, CERMEP Imagerie du vivant, Lyon.

Virginie Chrysostome, hôpital du Haut-Lévêque, Groupe hospitalier sud, Pessac.

Philippe Damier, clinique neurologique, hôpital Laënnec, Nantes.

Luc Defebvre, service de neurologie et pathologie du mouvement, CNRS FRE 3291, hôpital Roger-Salengro, université Lille-Nord-de-France.

Pascal Derkinderen, Clinique neurologique, hôpital Laënnec, Nantes.

Kathy Dujardin, service de neurologie et pathologie du mouvement, hôpital Roger-Salengro, université Lille-Nord-de-France.

Alexandra Dürr, département de génétique et cytogénétique, UMR S975, Centre de recherche institut du cerveau et de la moelle, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Claire Ewenczyk, Fédération de neurologie, CRICM UPMC/Inserm UMR-S 975, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Gilles Fénelon, service de neurologie, hôpital Henri-Mondor, Inserm U955 (équipe 1), Créteil.

Valérie Fraix, pôle neurologie psychiatrie, CHU de Grenoble, INSERM U836, Institut des neurosciences, université Joseph-Fourier, Grenoble.

Pierre Krystkowiak, service de neurologie, CNRS FRE 3291, CHU d'Amiens, Amiens.

Ebba Lohmann, Université d'Istanbul, Faculté de médecine (Çapa), département de neurologie, Çapa, Istanbul, Turquie.

Stéphane Thobois, service de neurologie C, Hospices civils de lyon, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, CNRS, Centre de neurosciences cognitives UMR 5229, CERMEP Imagerie du vivant, Lyon.

François Tison, hôpital du Haut-Lévêque, Groupe hospitalier sud, Pessac.

Marc Vérin, clinique neurologique, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes.

François Viallet, service de neurologie, CHR du Pays d'Aix, Aix-en-Provence.

Marie Vidailhet, Fédération de neurologie, CRICM UPMC/Inserm UMR-S 975, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Tatiana Witjas, service de neurologie, hôpital de la Timone, Marseille.

Abréviations

β-HCH	β-hexachlorocyclohexane
AADC	décarboxylase d'acide L-amino aromatique
ADC	*apparent diffusion coefficient*
ADL	*activity of daily living*
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMS	atrophie multisystématisée
AMSc	atrophie multisystématisée cérébelleuse
AMSp	atrophie multisystématisée parkinsonienne
ARR	aire rétrorubrale
ATV	aire tegmentale ventrale
BDI	Beck Depression Inventory
BHE	barrière hématoencéphalique
CAPIT	Core Assessment Program for Intracerebral transplantation
CAPSIT	Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation
CAPSIT-PD	Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation-Parkinson's Disease
CDRS	Clinical Dyskinesia Rating Scale
CH	GTP cyclohydrolase 1
CM	centre médian
COMT	catéchol-O-méthyltransférase
DCB	dégénérescence corticobasale
DCL	démence à corps de Lewy
DIL	dyskinésie induite par la lévodopa
DSM-IV	*Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition*
DWI	*diffusion-weighted MRI*
EMG	électromyographie
FDG	fluorodéoxyglucose
GABA	acide gamma-amino-butyrique
GAD	*glutamic acid decarboxylase*
GBA	*β-glucocerebrosidase*
GRBAS	Grade, Roughness, Breathiness, Aesthenia, Strain
GD	maladie de Gaucher
GDNF	*glial cell-derived neurotrophic factor*
GP	globus pallidum
GPe	globus pallidus externe
GPi	globus pallidum interne
iADL	*instrumental activity of daily living*
IAP	protéines inhibitrices de l'apoptose
IC	intervalle de confiance
ICOMT	inhibiteur de la COMT
IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase B
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	IRM fonctionnelle
IRS	inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSN	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISAPD	Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease
KRS	syndrome de Kufor-Rakeb
LSVT	Lee Silverman Voice Treatment
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAO B	monoamine oxydase B
MAPKKK	*mitogen-activated protein kinases*
MCI	*mild cognitive impairment*
MDS	Movement Disorders Society
MIBG	meta-iodo-benzyl-guanidine
MMSE	Mini-Mental State Examination
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine
MPTR	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
NFS	numération formule sanguine
NMSS	NonMotor Symptoms Scale for Parkinson Disease
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPP	noyau pédonculopontin
NST	noyau subthalamique
OR	*odds ratio*
PCR	*polymerase chain reaction*
PD NMSQuest	NonMotor Symptoms Questionnaire for Parkinson Disease
PDQUALIF	Parkinson's Disease Quality of Life
PDD	*Parkinson disease dementia*
PDQ	Parkinson's Disease Questionnaire
PDQL 37/39	Parkinson's Disease Quality of Life 37/39
PDYS	Parkinson Disease Dyskinesia Scale
Pf	noyau parafasciculaire
PIMS	Parkinson's Impact Scale
PSP	paralysie supranucléaire progressive
PSP-P	*PSP-parkinsonism*
PSP-SRO	paralysie supranucléaire progressive de Steele-Richardson-Olzewski

PVl	pallidum ventral avec segment latéral
PVm	pallidum ventral avec segment médian
RBD	*REM-sleep behavioral disorder*
RDRS	Rush Dyskinesia Rating Scale
Roc	*Ras of complex proteins*
ROS	*reactive oxygen species*
SF	Short Form
SI	Summary Index
SNc	substance noire pars compacta
SNE	système nerveux entérique
SNr	substance noire pars reticulata
SPES	Short Parkinson's Evaluation Scale
SWEDDS	*subjects with scans without evidence of dopamine deficiency*
TAN	*tonically active neurons*
TCI	troubles du contrôle des impulsions
TEP	tomographie par émission de positons
TESP	tomographie par émission de simples photons
TH	tyrosine hydroxylase
TMP	temps maximal de phonation
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
URSP	Unified Rating Scale for Parkinsonism
Vim	ventral intermédiaire
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

Préface

À l'heure où Internet donne accès à toute information à tout moment et en tout lieu ou presque, les esprits septiques, toujours nombreux dans notre pays, ne manqueront pas de s'interroger sur l'utilité de la réédition de cet ouvrage.

Au-delà du plaisir que certains éprouvent encore en tournant les pages d'un livre bien fait – et qui pourrait être à lui seul une réponse à leurs critiques – il est des raisons moins contestables.

C'est par exemple de pouvoir disposer en un instant d'une synthèse des données les plus solides analysées par des spécialistes dont nous connaissons l'expertise et la qualité du jugement.

C'est aussi de pouvoir passer d'un chapitre à l'autre – d'un domaine à l'autre – pour enrichir réflexion et acquisitions au gré des nécessités.

Il n'est pas inutile ici de souligner que cette nouvelle édition met en lumière non seulement les évolutions les plus marquantes de ces dernières années sur le plan scientifique, mais aussi celles de nos préoccupations quotidiennes dans la prise en charge des malades.

Que nos conceptions sur l'organisation des noyaux gris centraux n'aient guère évolué, mais que la place de la génétique et des facteurs environnementaux soit plus importante ne surprendra personne. Que les signes « non moteurs » s'affirment comme un élément majeur dans l'analyse séméiologique nous paraît naturel à l'heure où ils se confirment être des éléments importants pour le diagnostic précoce ou le traitement.

À ces remarques, vous comprendrez que cet ouvrage répondra aux questions fondamentales comme pratiques que tous ceux qui s'intéressent à la maladie de Parkinson se posent un jour ou l'autre.

Je ne doute pas du succès qu'il mérite et auquel Luc Defebvre et Marc Vérin ont largement contribué.

Pr Alain Destée
Service de neurologie et pathologie du mouvement,
CHRU, Lille

Introduction

La maladie de Parkinson représente un modèle d'affection dégénérative dont l'expression clinique peut être très variable aux différentes étapes de la maladie, l'atteinte caractéristique de la motricité étant, on le sait, loin d'être isolée. La recherche dans cette pathologie a pris un essor considérable ces dernières années ; les progrès sont multiples tant du point de vue de la physiopathologie et de l'étiopathogénie que du point de vue thérapeutique.

Nous avons voulu, dans cette deuxième édition, rendre compte de façon didactique des avancées de ces cinq dernières années, en abordant de façon exhaustive tous les aspects de cette pathologie. Nous avons tout particulièrement veillé à ce que les étudiants en formation puissent disposer dans cet ouvrage d'informations pratiques à même de les aider dans leur apprentissage de la prise en charge de la maladie de Parkinson, quel qu'en soit le stade évolutif.

En préambule, un état des lieux des caractéristiques épidémiologiques descriptives nous a paru nécessaire afin de mieux cerner les enjeux actuels et futurs de la prise en charge de cette maladie, dont la prévalence est en constante progression avec le vieillissement de la population.

Les chapitres suivants sont destinés à mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie de Parkinson. Quels sont les voies et les systèmes neurochimiques atteints ? Quels sont les mécanismes moléculaires impliqués dans la neurodégénérescence ? Quels sont les dysfonctionnements observés au sein du système des ganglions de la base ? Comment les interpréter à la lumière des modèles nouvellement proposés ?

L'importance grandissante des facteurs génétiques étroitement liés aux mécanismes toxiques à l'origine de la mort cellulaire justifie qu'un chapitre spécifique leur soit consacré.

Quatre chapitres traitent ensuite des données cliniques, abordant successivement les troubles moteurs aux différents stades, les signes non moteurs (dysautonomie, douleurs, troubles du sommeil et de la vigilance) et leur prise en charge, mais également les troubles cognitifs, psychiques et du comportement qui font partie intégrante de la symptomatologie et sont à l'origine d'un handicap croissant avec l'évolution.

L'évaluation précise de cette symptomatologie complexe et protéiforme est un point crucial encore trop souvent négligé, nous incitant à présenter en détail au sein d'un chapitre spécifique plusieurs échelles validées qui favoriseront une telle démarche bien utile pour le suivi des patients.

Si le diagnostic de maladie de Parkinson repose toujours sur des critères cliniques, l'apport des investigations paracliniques et plus particulièrement des techniques d'imagerie morphologiques et fonctionnelles prend une part grandissante pour le diagnostic différentiel avec les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou non.

Dans une dernière partie, la prise en charge thérapeutique est développée sur plusieurs chapitres qui, au-delà des recommandations nationales, laissent une large place aux avancées dans le domaine médical (thérapeutique susceptible de modifier le profil évolutif de la maladie, administration continue de traitement dopaminergique) et chirurgical (stimulation cérébrale profonde et biothérapies). La place des traitements associés, rééducation et orthophonie notamment, demeure essentielle pour maintenir une autonomie dans les activités de la vie quotidienne et une vie sociale harmonieuse le plus longtemps possible ; ils seront largement abordés à la fin cet ouvrage.

Nous remercions très sincèrement tous les collègues qui ont contribué activement à la rédaction de cet ouvrage destiné aux internes préparant le diplôme d'études spécialisées en neurologie, mais aussi aux praticiens des services de neurologie (neurologues, neuropsychologues, rééducateurs, psychiatres, orthophonistes, etc.) soucieux de mieux connaître cette pathologie. Nous espérons qu'il favorisera une prise en charge optimale dans ces multiples aspects, contribuant au mieux-être des patients atteints de maladie de Parkinson.

Luc Defebvre et Marc Vérin

Épidémiologie

Chapitre 1

V. Chrysostome, F. Tison

La maladie de Parkinson représente deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens, affectant environ *1 % des sujets de plus de 60 ans* à travers le monde. Elle a été très largement étudiée au plan épidémiologique, et les publications dans le domaine sont nombreuses. Cependant, l'épidémiologie de la maladie de Parkinson se heurte à des difficultés dont il faut garder conscience lors de la lecture des publications : risque de biais de sélection dans les études issues de centres experts, nécessité d'étudier un échantillon suffisamment large pour les études en population, difficultés posées par le diagnostic (formes débutantes, diagnostics différentiels notamment), minimisées par l'existence de *critères consensuels* [1]. Les divergences apparentes entre études s'expliquent parfois par des particularités méthodologiques et les données publiées doivent donc être considérées comme des estimations. Néanmoins, la masse importante de données disponibles à ce jour permet de bien connaître les principaux aspects épidémiologiques de la maladie.

Prévalence

La maladie de Parkinson existe dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence très variable. Celle-ci va en effet de 18 à 234 cas/100 000 habitants dans les études en population générale, même après standardisation des résultats [2,3]. Une partie de ces différences est expliquée par les particularités méthodologiques de chaque étude : définition clinique de la maladie et critères d'exclusion variables, méthodes d'identification des malades variables (consommation médicamenteuse, certificats de décès ou consultations hospitalières qui sous-estiment la prévalence contre le dépistage systématique en un ou plusieurs examens cliniques), modalités d'examen et examinateurs d'expérience variable, ethnies différentes concernées par ces études, échantillons parfois de petite taille conduisant à de grands intervalles de confiance.

Les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays africains, et les plus hautes dans les pays occidentaux (sujets de race caucasienne), à quelques exceptions près : prévalence basse en Suède et au Danemark, prévalence élevée dans la population noire aux États-Unis, voisine de celle observée pour les sujets blancs [2]. Les choses semblent plus difficiles à établir dans les pays émergents tels que la Chine. Si les plus anciennes publications rapportaient une prévalence plutôt basse (moins de 20/100 000), les plus récentes sont en faveur d'une prévalence proche de ce qui est observé dans les pays occidentaux : 230/100 000 en population générale, passant à 633/100 000 au-dessus de 40 ans et 1070/100 000 au-dessus de 55 ans à Pékin [3]. Une récente revue de la littérature [4] établit une prévalence de la maladie de Parkinson en Asie entre 36 et 177/100 000 habitants (selon la méthode de diagnostic). Schématiquement, on peut retenir que la maladie de Parkinson est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement [5]. En Europe, plusieurs études de cohorte ont été menées à la même période, avec des méthodes assez similaires : Paquid en France [6], Ilsa en Italie [7], Rotterdam aux Pays-Bas [8], Stephy en Allemagne [9], en Espagne [10], en Suède [11]. La plupart de ces cohortes avaient pour objectif principal l'étude des maladies liées au vieillissement (la démence en particulier) et la maladie de Parkinson y a donc été étudiée de manière généralement indirecte. Selon la méta-analyse Europarkinson [12] reprenant toutes ces études, la maladie de Parkinson en Europe atteindrait *1,7 % de la population après 65 ans*, allant de 0,6 % entre 65 et 69 ans à 2,6 %

entre 85 et 89 ans. En Italie, une étude en population générale a été menée avec l'aide de médecins généralistes [13], établissant la prévalence de la maladie de Parkinson à 1,87 cas pour 1000 habitants. En France, d'après les données de Paquid [6], la prévalence de la maladie de Parkinson atteindrait 1,9 % des plus de 65 ans, la prévalence augmentant avec l'âge. Au total, on compterait en France *100 000 à 150 000 sujets parkinsoniens*. Les données de prévalence dans Paquid en fonction de l'âge et de l'institutionnalisation sont résumées dans la figure 1.1.

L'imagerie métabolique donne également l'opportunité d'études épidémiologiques : une publication récente [14] rapporte une étude menée en trois étapes prolongées par un suivi longitudinal sur un échantillon de 714 sujets de 65 ans et plus. La première étape consistait en l'administration d'un questionnaire standardisé à l'issue duquel les sujets suspects (*n* = 222) étaient examinés par un spécialiste des mouvements anormaux chargé de préciser le diagnostic. Après cette étape clinique, les sujets présentant des symptômes compatibles avec une atteinte extrapyramidale (*n* = 18; maladie de Parkinson possible : *n* = 3; tremblement essentiel avec signes extrapyramidaux : *n* = 5; troubles de la marche d'allure sous-cortico-frontale : *n* = 8; parkinsonisme iatrogène : *n* = 2) ont

Prévalence (%)
14
12
10
8
6
4
2
0
65–69 70–74 75–79 80–84 85–89 90+
Âge (années)

Figure 1.1. Prévalence de la maladie de Parkinson en fonction de l'âge et du lieu de vie; cohorte Paquid.
Trait plein : prévalence estimée dans la population générale
Pointillé court : prévalence en population vivant à domicile
Pointillé long : prévalence en population institutionnalisée.
D'après les données de Tison et al. [6].

passé un DaTSCAN® (révélant un effondrement des transporteurs de la dopamine typique de la maladie de Parkinson (pour les 3 sujets où le diagnostic avait été évoqué) ou un aspect normal (pour les 15 autres), le suivi longitudinal des patients confirmant ces orientations diagnostiques, avec une prévalence brute finalement évaluée à 0,42 % de la population. Les auteurs suggèrent en conclusion de réévaluer la prévalence de la maladie de Parkinson dans les études épidémiologiques à la lumière de ces nouvelles techniques d'imagerie métabolique qui permettent de gommer les incertitudes quant à la qualité du diagnostic.

Le risque de développer une maladie de Parkinson à partir de la naissance a été estimé à 2,0 % pour les hommes et à 1,3 % pour les femmes, diminuant dans les deux sexes après 70 ans [15]. À partir des données de l'étude Ilsa, le risque de développer une maladie de Parkinson serait 2 fois plus important chez les hommes que chez les femmes [16] (facteurs de risque environnementaux de répartition différentielle dans les deux sexes, facteurs hormonaux?). Cependant, la prévalence de la maladie de Parkinson est similaire pour les hommes et les femmes dans la majorité des études publiées ou montre une légère prédominance masculine [2,12]. Une récente étude menée en Jordanie rapporte un *sex ratio* de 2 hommes pour 1 femme, les auteurs expliquant cette particularité par un recours différentiel aux soins selon le sexe dans certaines populations [17].

Incidence

Elle a été plus rarement étudiée que la prévalence, mais suit les mêmes variations, allant selon les études de 1,5 à 26 cas pour 100 000 habitants par an [18]. Les plus basses valeurs sont observées pour l'Asie et les plus hautes pour les pays occidentaux, semblant rester stables au cours du temps [5,18]. Les causes de ces variations sont en partie les mêmes que pour la prévalence, mais la répartition des populations par tranche d'âge et la durée de la période d'observation comptent également. D'autres éléments de méthode doivent aussi être pris en compte dans l'analyse des études d'incidence, en particulier les modalités du recensement des sujets : les résultats varient grandement

selon que l'on se base sur la déclaration de cas par les médecins généralistes ou si tous les sujets de la population cible sont examinés systématiquement par un spécialiste des mouvements anormaux (on peut présumer une meilleure détection des formes débutantes de la maladie dans ce second cas, avec une incidence plus élevée).

Les études d'incidence menées à travers le monde sur la maladie de Parkinson avec des méthodes adaptées ont été réunies en 2003 dans une méta-analyse [18]. Selon les auteurs, l'incidence approximative de la maladie serait de *17 cas pour 100000 habitants par an*, augmentant avec l'âge, avec un pic entre 70 et 79 ans (le diagnostic des formes à début tardif étant particulièrement difficile et expliquant la baisse de l'incidence après 80 ans). Le tableau 1.1 résume les données d'incidence issues des grandes études menées en Europe et en Amérique du Nord au cours des 30 dernières années. Selon les auteurs de la méta-analyse, les variations d'incidence selon les études s'expliqueraient aussi par un recueil prospectif ou rétrospectif des données : dans un grand nombre des cohortes analysées, l'objectif principal était l'étude des troubles neurologiques liés à l'âge et les sujets avaient été soumis à des examens neurologiques systématiques répétés dans le temps. C'est à partir de ces informations cliniques que le diagnostic de maladie de Parkinson incidente avait été posé rétrospectivement, avec toutefois moins de précision et de certitude que dans les cohortes spécialement conçues pour étudier cette maladie de façon prospective.

Dans les pays émergents, les données sont encore plus rares. Une revue de la littérature [4] rapporte une incidence standardisée variant entre 6,7 et 8,7 cas/100 000 habitants par an selon la méthode de recueil des cas. En Russie, l'incidence a été estimée à 9 cas/100000 habitants par an dans une cohorte prospective menée dans la région de Moscou entre 2006 et 2008 [27].

Tableau 1.1
Incidence de la maladie de Parkinson en Europe et en Amérique du Nord.

Étude	Période	Population étudiée	Incidence (cas/100 000 personnes par an)
Hawaï [19] Honolulu Heart Study	1965–1994	Hommes ≥ 45 ans (*n* = 8006)	11,1 > 50 ans : 45,2
Ferrara, Italie [20]	1967–1987	Pop. générale (*n* = 187 381)	Brute : 10,0 [9,1–11,1][1] Ajustée : 8,6[2]
Rochester, Minnesota [21] Rochester Epidemiology Project	1976–1990	Pop. générale (*n* = 95 000)	10,8 > 50 ans : 49,4
Suède [22]	1986–1988	Pop. générale (*n* = 147 777)	Brute : 11,0 Ajustée : 7,9[3]
France [23] Paquid	1988–2004	≥ 65 ans (*n* = 3813)	263,4 Diminution après 85 ans
Rotterdam, Pays-Bas [24] The Rotterdam Study	1990–1993	55–85 ans (*n* = 6839)	170 [140–220]
Italie [16] Ilsa	1992–1996	65–84 ans (*n* = 3084)	Brute : 346 [241–450] Ajustée : 326,3 [224,1–427,5][4]
États-Unis, Californie [25] Kaiser Permanente Medical Care Program	1994–1995	Pop. générale (*n* = 600–720 000)	Brute : 12,3 Ajustée : 13,4 [11,4–15,5][5] > 50 ans : 44,0
Espagne [26] Nedices	1994–1998	≥ 65 ans (*n* = 3813)	235,9 [159,2–336,7]

1. Nouveaux cas pour 100000 habitants par an. 2. Après standardisation sur la population italienne à la même période. 3. Après standardisation sur la population européenne. 4. Après standardisation sur la population italienne en 1992. 5. Après standardisation sur la population nord-américaine en 1990.

Âge de début, survie

Les résultats sont assez similaires dans les différentes séries, avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans. Avant 20 ans (Parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle et doit faire rechercher des causes héréditaires ou génétiques (mutation de la parkine, maladie de Wilson…) ; elle est rare avant 40 ans (la maladie de Parkinson à début précoce représente moins de 10 % des cas) ; *80 % des cas débutent entre 40 et 75 ans* ; la maladie débute plus rarement après 80 ans [2].

Depuis l'avènement de la dopathérapie et l'amélioration de la prise en charge, l'espérance de vie s'est améliorée, mais *la mortalité reste plus élevée que dans la population générale*, avec un risque relatif compris entre 1,5 et 3 [28,29]. On dispose de peu de données de pronostic de la maladie de Parkinson en population. Berger et al. [30] ont collecté les données de cinq études européennes sur le vieillissement. Ils ont ainsi pu déterminer le risque relatif de décès lié à la maladie de Parkinson. Celui-ci était de 2,3 (intervalle de confiance $[IC]_{95\,\%}$ = 1,8–3,0) pour l'ensemble de la population, plus élevé pour les hommes (3,1 ; $IC_{95\,\%}$ = 2,1–4,4) que pour les femmes (1,8; $IC_{95\,\%}$ = 1,2–5,1). Ces données sont similaires à ce qui a été observé au cours du suivi des sujets inclus dans une étude clinique : après 15 ans d'évolution, la mortalité chez les parkinsoniens était 1,8 fois plus élevée que dans la population témoin (ce qui est proche des observations issues de la cohorte de Rotterdam) et 3,1 fois plus élevée entre 15 et 20 ans d'évolution [31]. À Rochester, sur une cohorte de 110 cas incidents, la médiane de survie (c'est-à-dire le délai au-delà duquel la probabilité de survie devient inférieure à 50 %) a été estimée à 10,3 ans (elle était de 13,4 ans pour les témoins sains). L'âge moyen de décès (au cours de la 8e décade) paraît sensiblement le même quel que soit l'âge de début de la maladie et qu'il y ait ou non des fluctuations motrices importantes sous dopathérapie [31]. Les causes de décès sont rarement rapportées dans les études de survie; lorsqu'elles le sont, seuls les troubles respiratoires, en particulier les infections pulmonaires, semblent plus fréquents chez les parkinsoniens que chez les témoins non parkinsoniens [28–30].

Lorsqu'il est précisé, le taux d'institutionnalisation est variable selon les études, mais il augmente toujours avec l'âge; il est systématiquement plus élevé pour les sujets parkinsoniens que pour les témoins, et plus pour les femmes que pour les hommes, la maladie de Parkinson constituant un facteur de risque important d'institutionnalisation [30]. Elle constitue de même un *facteur de risque important de dépendance*, comme cela a été étudié au sein de la cohorte Paquid [32], à partir de 20 sujets parkinsoniens parmi les 2717 sujets non déments, non institutionnalisés, sans autre cause de syndrome parkinsonien, âgés initialement de plus de 65 ans. Cinquante pour cent des sujets parkinsoniens étaient dépendants pour au moins une des activités basiques de la vie courante (évaluée par les ADL [*activity of daily living*]), contre 13,2 % chez les non-parkinsoniens. Pour les activités plus élaborées, évaluées avec les iADL (*instrumental activity of daily living*), 80 % des parkinsoniens présentaient au moins une dépendance, contre 28 % des témoins. Enfin, 20 % des parkinsoniens étaient confinés au domicile, contre 1,3 % des témoins. Lors du suivi à 5 ans de la cohorte, 20 % des parkinsoniens étaient entrés en institution (ne correspondant pas à ceux qui étaient confinés au domicile initialement) contre 4,4 % des non-parkinsoniens, sans qu'un facteur particulier d'institutionnalisation ait pu être mis en évidence dans cette étude.

Aspects socioéconomiques

Ils ont été peu étudiés, mais on a estimé qu'après 5 ans d'évolution de la maladie, la perte de productivité d'un parkinsonien serait d'environ 25 %, augmentant à 80 % après 9 ans d'évolution [33]. En France, une étude prospective menée pendant 6 mois sur 294 sujets parkinsoniens a permis d'évaluer le coût de la maladie [34]. Les coûts médicaux variaient selon la nature du suivi, allant de 1375 € (médecin généraliste) à 2580 € (neurologue) en moyenne. Ils variaient également selon la sévérité de la maladie, plus élevés en cas de fluctuations motrices (3046 € en moyenne contre 1496 € en l'absence de fluctuations). À ces frais médicaux doivent être ajoutés les frais non médicaux, liés par exemple à l'aménagement du domicile, l'ensemble faisant de la maladie de Parkinson l'une des maladies neurodégénératives les plus coûteuses. Une récente enquête menée en Grande-Bretagne [35] a évalué le coût annuel de la maladie

de Parkinson à 13 804 £ (soit environ 15 332 €, ce qui est assez proche des 18 300 € estimés à partir de Paquid) dont 20 % pour les soins formels (≈ coûts directs) et 80 % pour les soins informels, le coût augmentant de manière linéaire avec la sévérité de la maladie évaluée par le stade de Hoehn et Yahr. Ces données sont probablement à prendre en compte dans les réflexions des autorités de santé sur le coût des pathologies liées à l'âge, d'autant plus si l'on ajoute à cela le doublement projeté du nombre de personnes atteintes de maladie de Parkinson à l'horizon 2030. Une toute récente publication prévoit en effet une augmentation de 4,1 millions de sujets parkinsoniens en 2005 à 8,7 millions en 2030 dans les pays d'Europe de l'Ouest et les pays les plus peuplés au monde (incluant donc la Russie et la Chine) [36].

Facteurs de risque, hypothèses étiologiques

L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson est encore inconnue. Nous n'aborderons pas ici les aspects génétiques, discutés dans le chapitre 3.

Parmi les hypothèses étiologiques, celle d'un *facteur environnemental* a été le plus largement étudiée, en particulier depuis la description de cas de syndrome parkinsonien chez des toxicomanes par injection intraveineuse accidentelle d'un dérivé de l'héroïne, la 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine ou *MPTP* [37]. On a alors évoqué l'implication de substances neurotoxiques « *MPTP-like* » dans la genèse de la maladie de Parkinson, en particulier des substances utilisées comme herbicides, *pesticides* et insecticides, avec des publications faisant état de syndromes parkinsoniens à début aigu ou subaigu après utilisation plus ou moins prolongée de diquat et de paraquat (analogue chimique du MPTP) [38,39] ou d'insecticides organophosphorés [40,41] par exemple. De nombreuses études à travers le monde – Canada, Hongkong, New Jersey, Colombie britannique, Kansas, Taïwan, etc. – ont montré une association significative entre une telle exposition et la survenue d'une maladie de Parkinson, avec un risque relatif compris entre 3,7 et 12,0 [42]. D'autres, moins nombreuses, sont négatives [42,43]. Cependant, l'identification d'une ou plusieurs molécules particulièrement en cause reste généralement illusoire, les produits utilisés étant multiples, leur composition exacte très variable et souvent mal ou pas connue des utilisateurs.

Dans le Sud-Ouest de la France (Gironde et Dordogne), une étude cas-témoins a été menée entre novembre 1997 et juillet 1999 pour évaluer l'association maladie de Parkinson-pesticides chez des sujets de 70 ans et plus [44]. Quatre-vingt-quatre cas ont été recrutés au sein des consultations de neurologie des principales villes de la région ; chacun a été apparié sur l'âge et le sexe à trois témoins indemnes de maladie de Parkinson et issus de la population générale, recrutés au sein de la population participant à la même époque à l'étude Paquid. L'évaluation de l'exposition environnementale (domestique et professionnelle) aux pesticides était qualitative d'une part, semi-quantitative d'autre part (pour l'exposition professionnelle), reposant sur l'utilisation d'une matrice emploi-exposition. L'exposition professionnelle aux pesticides concernait 22,6 % des cas et 15,1 % des témoins sur une durée moyenne de 29 ans. En ajustant sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la consommation tabagique, il existait une association significative entre exposition professionnelle aux pesticides et maladie de Parkinson, avec un rapport de cotes à 2,2 ([1,1–4,3], $p = 0{,}02$). Une relation dose-effet n'était pas clairement établie dans cette étude.

Cette association a été testée plus récemment dans une autre cohorte de 224 sujets parkinsoniens comparés à 557 témoins, tous adhérents de la Mutualité sociale agricole [45]. L'association inverse maladie de Parkinson-exposition professionnelle globale aux pesticides (insecticides, fongicides, herbicides) était confirmée (*odds ratio* [OR] = 1,8 [1,1–3,1], $p = 0{,}02$), avec cette fois une relation dose-effet établie en fonction du nombre d'années d'exposition ($p = 0{,}01$). Pour la sous-catégorie des insecticides, on retrouvait cette association inverse, plus marquée pour les organochlorés, cette association étant plus forte encore en cas de maladie de Parkinson débutant après 65 ans, avec une relation dose-effet nette. Parmi les dérivés organochlorés, le β-hexachlorocyclohexane (β-HCH) semble constituer une piste intéressante [46]. L'évolution de la nature et de la concentration des produits à visée pesticide ne semble pas entraîner de variation de la relation (les études les

plus récentes montrent cette association inverse pour la maladie de Parkinson à début tardif et non pour les formes à début précoce). Enfin, il est important de signaler que ces associations sont mises en évidence pour une exposition professionnelle et ne sont pas retrouvées pour d'autres types d'exposition (par exemple le jardinage de loisir).

La relation pesticides-maladie de Parkinson peut s'expliquer par plusieurs mécanismes : certains pesticides auraient une *action neurotoxique directe*, soit en perturbant le transport de la dopamine (certains organophosphorés), soit en provoquant une faillite de la chaîne respiratoire mitochondriale (dithiocarbamates inhibant le complexe III mitochondrial, roténone inhibant le complexe I), soit encore en entraînant des perturbations enzymatiques plus diffuses par un stress oxydatif (paraquat). Une action plus indirecte, conjuguée à un *profil particulier de détoxification des xénobiotiques*, a aussi été envisagée. Par exemple, un polymorphisme du gène de la débrisoquine, complexe enzymatique du cytochrome P450 (allèles du gène *CYP2D6*), est considéré par certains comme un marqueur de susceptibilité aux substances neurotoxiques environnementales, qui modifieraient alors plus facilement l'équilibre fonctionnel des systèmes enzymatiques de détoxification, perturbant le métabolisme des substances neurotoxiques environnementales [47,48]. On peut donc avancer que pour les pesticides, une interaction gène-environnement semble constituer un facteur étiologique établi de maladie de Parkinson [31,45].

De même que pour les pesticides, une exposition prolongée à des *solvants organiques*, à des *métaux lourds* (mercure, plomb, cadmium), au manganèse, la vie en milieu rural et la consommation d'eau de puits ont été signalées comme augmentant le risque de développer une maladie de Parkinson, certaines études étant cependant contradictoires [42,43].

Une *relation inverse entre la consommation de tabac et la survenue d'une maladie de Parkinson* semble bien établie ; elle serait dose-dépendante [42,49]. Le risque relatif de maladie de Parkinson chez les fumeurs a ainsi été évalué, selon les études, entre 0,2 et 0,7. Dans cette relation, c'est surtout la durée de la consommation tabagique qui jouerait, plus que son intensité [50]. Quelques études ne retrouvent pas cette association négative, qui semble de même absente dans certains sous-groupes : maladie à début tardif, populations afro-américaines et hispaniques [51]. Ces résultats divergents pourraient être expliqués par un effet protecteur inversement proportionnel à l'âge : le tabagisme serait protecteur chez les sujets jeunes, mais ne le serait plus chez les sujets âgés. Cette relation inverse tabac-maladie de Parkinson pose un problème intéressant d'interprétation. On a en effet évoqué un *rôle neuroprotecteur* réel du tabac, par des mécanismes variés : diminution d'activité de la monoamine oxydase B, diminution de la formation de radicaux libres, augmentation de la libération de dopamine par la nicotine. D'autres supposent que cette « sous-consommation » serait un *marqueur de personnalité prémorbide*, une concentration basale basse en dopamine (comme à la phase présymptomatique de la maladie de Parkinson) diminuant la recherche de « sensations nouvelles » et donc la dépendance à la nicotine. Enfin, pour certains [52], cette relation inverse résulterait d'un *biais de sélection* par morbidité-mortalité compétitive : si cette relation protectrice du tabac vis-à-vis de la maladie de Parkinson est observée, c'est en fait parce que les fumeurs ont une mortalité liée au tabac plus élevée que les non-fumeurs et que l'on a sélectionné par la survie les individus les plus résistants, qui sont susceptibles d'avoir un risque différent de maladie de Parkinson et une réaction différente aux facteurs de risque. Dernier élément intéressant dans cette réflexion : une étude sur la mortalité liée au tabac a montré que l'on n'observe aucun excès de mortalité chez les parkinsoniens gros fumeurs par rapport aux gros fumeurs non parkinsoniens, dont la mortalité est multipliée par deux par rapport à la population témoin non fumeuse, ce qui suggérerait un réel rôle modificateur du tabac sur le cours évolutif de la maladie de Parkinson [in 51].

La consommation de *café* semble également associée négativement au risque de maladie de Parkinson [42,49,53] avec un risque relatif de 0,7 environ pour une consommation quotidienne de trois tasses de café (la même relation existe pour les buveurs de thé [51]). Pour certains [49], cette relation inverse serait à relier à la relation avec le tabac et plaiderait pour une personnalité prémorbide parkinsonienne ; pour d'autres, ce sont en fait des taux élevés en estrogènes (et éventuellement en

testostérone) qui expliqueraient en partie le risque moindre de maladie de Parkinson chez les fumeurs et les buveurs de café, cette hypothèse étant soutenue par un risque un peu moins élevé de la maladie chez les femmes que chez les hommes et par les données de l'expérimentation in vitro [53].

Enfin, on s'intéresse désormais à la relation cholestérol-maladie de Parkinson, le métabolisme du cholestérol ayant de nombreuses conséquences parmi lesquelles des modifications de la stabilité membranaire et de la fonction de complexe I mitochondrial, avec des effets possibles sur le risque de survenue de maladie de Parkinson [51].

Bien qu'elle ait déjà fait l'objet de multiples études, l'épidémiologie de la maladie de Parkinson reste insuffisamment connue. Les données d'épidémiologie descriptives sont nombreuses et de qualité méthodologique variable, mais permettent dans l'ensemble une approche satisfaisante de la prévalence et de l'incidence de la maladie. Les principales attentes pour le futur résident dans la meilleure compréhension des mécanismes causaux de la maladie.

Bibliographie

[1] Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988 ; 51 : 745–52.

[2] Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin 1992 ; 10 : 317–29.

[3] Chen CC, Chen TF, Hwang YC, et al. Different prevalence rates of Parkinson's disease in urban and rural areas : a population-based study in Taiwan. Neuroepidemiology 2009 ; 33 : 350–7.

[4] Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. J Epidemiol 2009 ; 19 : 281–93.

[5] Zhang ZX, Roman GC. Worlwilde occurrence of Parkinson's disease : an updated review. Neuroepidemiology 1993 ; 12 : 195–208.

[6] Tison F, Dartigues JF, Dubes F, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly : a population study in Gironde, France. Acta Neurol Scand 1994 ; 90 : 110–5.

[7] Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA) : design and methods. Aging Clin Exp Res 1994 ; 6 : 464–73.

[8] De Rijk MC, Breteler MMB, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly : the Rotterdam study. Neurology 1995 ; 45 : 2143–6.

[9] Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, et al. Starnberg trial on epidemiology of parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. Arch Neurol 1995 ; 52 : 1017–22.

[10] Manubens JM, Martinez-Lage JM, Lacruz F, et al. Prevalence of Alzheimer disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. Neuroepidemiology 1995 ; 14 : 155–64.

[11] Fratiglioni L, Viitanen M, Backman L, et al. Occurence of dementia in advanced age : the study design of the Kunsholmen Project. Neuroepidemiology 1992 ; 11 (Suppl. 1) : 29–36.

[12] De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000 ; 54 (Suppl. 5) : 21–3.

[13] Beghi E, Monticelli ML, Sessa A, et al., the Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). The prevalence of parkinsonism in Italy : an epidemiological survey of the diseases in general practice. Mov Disord 1994 ; 9 : 403–8.

[14] Kim JM, Kim JS, Kim KW, et al. Study of the prevalence of Parkinson's disease using dopamine transporter imaging. Neurol Res 2009 ; [epub ahead of print].

[15] Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J Clin Epidemiol 2002 ; 55 : 25–31.

[16] Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study : two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology 2000 ; 55 : 1358–63.

[17] Alrefai A, Habahbi M, Alkhawajah M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Northern Jordan. Clin Neurol Neurosurg 2009 ; 111 : 812–5.

[18] Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord 2003 ; 18 : 19–31.

[19] Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, et al. Epidemiologic observations on Parkinson's disease : incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. Neurology 1996 ; 46 : 1044–50.

[20] Granieri E, Carreras M, Casetta I, et al. Parkinson's disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. Arch Neurol 1991 ; 48 : 854–7.

[21] Bower JH, Maraganore DM, McDonnel SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. Neurology 1999 ; 52 : 1214–20.

[22] Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. J Clin Epidemiol 1996 ; 49 : 637–41.

[23] Perez F, Helmer C, Dartigues JF, et al. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010 ; 81 (7) : 742–6.

[24] de Lau LML, Giesbergen P C L M, de Rijk MC, et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population. The Rotterdam Study. Neurology 2004 ; 63 : 1240–4.

[25] van den Eeden S, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease : variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol 2003 ; 157 : 1015–22.

[26] Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. Neurology 2004 ; 62 : 734–41.

[27] Winter Y, Bezdolnyy Y, Katumina E, et al. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism : Russian population-based study. Mov Disord 2010 ; 25 : 349–56.

[28] Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. Arch Neurol 2003 ; 60 : 91–6.

[29] Fall PA, Saleh AS, Fredrickson M, et al. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease : a 9-year follow-up. Mov Disord 2003 ; 18 : 1312–6.

[30] Berger K, Breteler MMB, Helmer C, et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000 ; 54 (Suppl. 5) : 24–7.

[31] Fahn S. Parkinson's disease : 10 years of progress, 1997–2007. Mov Disord 2010 ; 25 (Suppl. 1) : S2–4.

[32] Tison F, Barberger-Gateau P, Dubroca B, et al. Dependency in Parkinson's disease : a population-based survey in nondemented elderly subjects. Mov Disord 1997 ; 12 : 910–5.

[33] Bryson HM, Milne RJ, Chrisp P. Selegiline : an appraisal of its pharmacoeconomics and quality of life benefits in Parkinson's disease. Pharmacoeconomics 1992 ; 2 : 118–36.

[34] Le Pen C, Wait S, Moutard-Martin F, et al. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. Pharmacoeconomics 1999 ; 16 : 56–69.

[35] McCrone P. Capturing the cost of end-of-life care : comparisons of multiple sclerosis, Parkinson's disease, and dementia. J Pain Symptom Manage 2009 ; 38 : 62–7.

[36] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007 ; 68 : 384–446.

[37] Davis GC, Williams AC, Markey SP. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. Psychiatry Res 1979 ; 1 : 249–54.

[38] Sanchez-Ramos J, Hefti F, Weiner W. Paraquat and Parkinson's disease. Neurology 1987 ; 37 : 728.

[39] Sechi GB, Agnetti V, Piredda M, et al. Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. Neurology 1992 ; 42 : 261.

[40] Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication : five cases. Neurology 1999 ; 52 : 1467–71.

[41] Muller-Vahl K, Kolbe H, Dengler R. Transient severe parkinsonism after acute organophosphate poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 66 : 253–4.

[42] Lai BCL, Marion SA, Teschke K, et al. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2002 ; 8 : 297–309.

[43] Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease : a meta-analysis. Environ Res 2001 ; 86 : 122–7.

[44] Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, et al. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in Southwestern France. Neuroepidemiology 2003 ; 22 : 305–10.

[45] Elbaz A, Clavel J, Rathonoz PJ, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. Ann Neurol 2009 ; 66 : 494–504.

[46] Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, et al. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. Arch Neurol 2009 ; 66 : 870–5.

[47] Armstrong M, Daly AK, Cholerton S, et al. Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. Lancet 1992 ; 339 : 1017–8.

[48] Benitez J, Ladero JM, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Oxidative polymorphism of debrisoquine in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990 ; 53 : 289–92.

[49] Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, et al. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2002 ; 52 : 276–84.

[50] Chen H, Huang X, Guo X, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. Neurology 2010 ; 74 : 878–84.

[51] Tanner CM. Advances in environmental epidemiology. Mov Disord 2010 ; 25 (Suppl. 1) : S58–62.

[52] Riggs JE. The « protective » influence of cigarette smoking on Alzheimer's and Parkinson's diseases. Quagmire or opportunity for neuroepidemiology? Neurol Clin 1996 ; 14 : 353–8.

[53] James WH. The curious negative (protective?) associations between Parkinson's disease and certain behavioural risk factors. Neuroepidemiology 2002 ; 21 : 305–6.

Étiopathogénie

Chapitre 2

P. Derkinderen, P. Damier

La relative simplicité des lésions fait de la maladie de Parkinson une des affections neurodégénératives dont les bases neurochimiques sont aujourd'hui les mieux connues. À ce titre, elle est souvent considérée comme un modèle pathogénique et physiopathologique de ces maladies [1]. La maladie de Parkinson est en effet la conséquence de la destruction relativement sélective du système dopaminergique nigrostriatal. Toutefois, d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques peuvent être atteints, expliquant la présence de signes résistants au traitement dopaminergique (troubles de l'équilibre ou détérioration cognitive, par exemple).

La découverte de la lévodopa et son utilisation chez les patients parkinsoniens ont révolutionné le traitement de cette maladie. Toutefois, après quelques années, des fluctuations d'efficacité motrice et/ou des dyskinésies apparaissent chez la quasi-totalité des patients traités par la lévodopa [2,3]. Par conséquent, de nombreux efforts de recherche se sont concentrés vers la mise au point de traitements neuroprotecteurs capables de ralentir le processus neurodégénératif qui touche la voie nigrostriée mais aussi la neurodégénérescence des systèmes neuronaux non dopaminergiques. À l'heure actuelle, aucun traitement neuroprotecteur de la maladie n'est disponible.

Le principal obstacle à la découverte d'un tel traitement est la mauvaise compréhension des mécanismes moléculaires précis qui conduisent à la neurodégénérescence. Jusqu'au milieu des années 1990, l'hypothèse « toxique » tenait la corde. Ceci s'expliquait non seulement par la description de syndromes parkinsoniens proche de la maladie de Parkinson chez de jeunes toxicomanes exposés de façon accidentelle au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) [4], mais aussi par l'utilisation de ce toxique dans la genèse de modèles animaux de la maladie chez la souris et le primate non humain (revue dans [5]). En 1997, la découverte de mutations du gène codant pour l'α-synucléine dans des formes familiales autosomiques dominantes de la maladie de Parkinson a « étouffé » l'hypothèse toxique et bien entendu relancé l'hypothèse génétique à l'origine de la maladie [6].

Dans ce chapitre, nous ferons tout d'abord une mise au point sur les voies et les systèmes neurochimiques atteints au cours de la maladie, puis nous discuterons des mécanismes moléculaires impliqués dans la neurodégénérescence.

Systèmes neurochimiques atteints au cours de la maladie de Parkinson

Le cœur lésionnel de la maladie de Parkinson est l'atteinte du système dopaminergique nigrostriatal. Pour autant, cette maladie ne se résume pas à la destruction de ce seul système dopaminergique. D'autres systèmes dopaminergiques peuvent être lésés, mais avec une sévérité généralement moindre, ainsi que des systèmes non dopaminergiques.

Lésions dopaminergiques

Dès 1919, Tretiakoff découvrit que la dépigmentation de la substance noire est à l'origine du tableau clinique décrit un siècle plus tôt par James Parkinson sous le nom de « paralysie tremblante » (*shaking palsy*). C'est en 1963 qu'Hornykiewicz démontre qu'à ces lésions correspond un déficit en dopamine dans le striatum à l'origine de la symptomatologie caractéristique (revue dans [7]). Ainsi était démontré le rôle déterminant du déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Cette découverte fut à la base de la découverte par

Cotzias de l'intérêt de la lévodopa dans le traitement de cette affection [8]. Les études neuropathologiques qui ont suivi ont permis de montrer que la plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux et extracérébraux sont touchés. Ils le sont cependant avec un degré de sévérité variable d'un groupe de neurones à l'autre.

Lésions mésencéphaliques

Dans le système nerveux central, le plus grand nombre de neurones dopaminergiques est localisé dans le mésencéphale. À ce niveau, cinq groupes de neurones dopaminergiques sont classiquement identifiés chez l'homme :

1. la *substantia nigra pars compacta*, dans la partie ventrale du mésencéphale juste en arrière du pédoncule cérébral. Les neurones de ce groupe participent à la majeure partie de l'innervation dopaminergique du striatum [9] ;
2. la *région médiale et médioventrale*, équivalent de l'aire tegmentoventrale chez le rat, dont les efférences se dirigent préférentiellement vers le cortex frontal et le système limbique [9] ;
3. le *groupe dopaminergique A8* ;
4. la *partie latérale de la substance noire* ;
5. la *région périaqueducale*.

Les efférences des neurones de ces trois dernières régions ne sont pas connues chez le primate.

La perte neuronale est hétérogène au sein du mésencéphale. Les lésions sont en effet massives au niveau de la *substantia nigra pars compacta* (plus de 75 % de perte neuronale), mais absentes au niveau de la région périaqueducale. La situation est variable dans les trois autres régions [10].

En fait, même au sein de la *substantia nigra pars compacta*, la perte neuronale apparaît hétérogène. Le marquage immunohistochimique de la calbindine permet de subdiviser cette région en une matrice nigrale (zone riche en fibres marquées par la calbindine) et en cinq nigrosomes (zones dépourvues de fibres marquées par la calbindine). Cette organisation anatomique est retrouvée dans le cerveau de différents sujets témoins, et surtout est préservée dans celui des patients atteints de maladie de Parkinson (les fibres marquées par la calbindine sont issues de neurones striatonigriques, épargnés par le processus dégénératif) [11,12]. Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale apparaît nettement plus forte dans les nigrosomes que dans la matrice nigrale.

La conséquence directe de la destruction des neurones de la *substantia nigra pars compacta* est une dénervation dopaminergique massive du striatum. Au gradient de perte observé au niveau mésencéphalique correspond un gradient de dénervation dopaminergique striatale. Des études postmortem et en tomographie par émission de positons (TEP-scan) à la fluorodopa ont montré que les lésions des terminaisons dopaminergiques sont en effet plus marquées dans la partie dorsolatérale du putamen que dans le noyau caudé et le striatum ventral [13,14]. La symptomatologie clinique caractéristique du syndrome parkinsonien est la conséquence directe de cette dénervation dopaminergique. L'hétérogénéité de la dénervation striatale, reflet de l'hétérogénéité lésionnelle nigrale en début de maladie, explique vraisemblablement le caractère souvent focal des symptômes initiaux : fréquence d'un syndrome akinétorigide localisé à un membre inférieur [15]. Il existe une organisation somatotopique au niveau striatal, le contrôle de la motricité du membre inférieur étant situé dans le striatum dorsolatéral, et celui du membre supérieur et de la face dans le striatum ventral [16,17].

Contrairement à ce qui se passe dans la *substantia nigra pars compacta*, la sévérité des lésions ne semble pas liée à la durée d'évolution de la maladie dans les autres régions dopaminergiques mésencéphaliques [12]. Cela pourrait expliquer certaines des variantes cliniques de la maladie. Ainsi, des lésions sévères dans l'aire dopaminergique A8 ont été retrouvées chez des patients chez lesquels le tremblement était particulièrement sévère [18]. De même, des lésions importantes dans les régions médiale et médioventrale seraient associées à la présence d'une détérioration cognitive [19]. Ces relations anatomocliniques restent relativement préliminaires et sont à considérer avec prudence.

Lésions extramésencéphaliques

Des neurones dopaminergiques en nombre nettement plus restreint que dans le mésencéphale existent au niveau de l'hypothalamus et de la moelle. Leur fonction n'est pas connue. Comme dans la substance grise périaqueducale, ces neurones ne semblent pas être affectés par le processus dégénératif [20].

Des neurones dopaminergiques sont présents au niveau de la rétine ; ils joueraient un rôle dans le contraste visuel. Une partie de ces neurones, en particulier ceux de la région fovéale, sont détruits dans la maladie de Parkinson [21]. Ces lésions pourraient être à l'origine de certaines difficultés de discrimination visuelle dont se plaignent certains patients, en particulier en conditions de faible luminosité.

Enfin, des neurones dopaminergiques sont présents dans la paroi du tube digestif. Ils semblent eux aussi affectés dans cette affection, ce qui pourrait participer aux troubles digestifs fréquemment observés [22].

Lésions non dopaminergiques

Aux côtés des lésions dopaminergiques, des lésions de nombreux autres systèmes neuronaux ont été décrites. Leur rôle dans la symptomatologie observée dans la maladie de Parkinson est néanmoins nettement moins bien connu.

Systèmes noradrénergiques

Le principal noyau noradrénergique est le *locus coeruleus*, qui est situé dans la partie dorsale du pont. Il envoie des projections diffuses à l'ensemble du cortex. Des lésions de ces neurones ont été décrites dans ce noyau dans la maladie de Parkinson [10], ainsi que les déficits noradrénergiques corticaux conséquents [23]. Leur intensité semble variable d'un patient à l'autre. Le rôle de ces lésions reste indéterminé : elles pourraient jouer un rôle dans la survenue de troubles de l'équilibre et dans certains troubles cognitifs ou thymiques.

Systèmes cholinergiques

Les neurones cholinergiques ne sont pas non plus épargnés dans cette maladie. Des lésions neuronales sont présentes au niveau du nucleus basalis de Meynert [24] et pourraient jouer un rôle dans la genèse des troubles cognitifs présentés par certains patients [25]. Les lésions des neurones cholinergiques du noyau pédonculopontin [26] pourraient être impliquées dans la survenue de troubles de l'équilibre. Enfin, la destruction des neurones cholinergiques du noyau *subcoeruleus* (situés juste sous le *locus coeruleus*) pourrait être impliquée dans les troubles du sommeil observés [27], en particulier dans la perte de l'inhibition motrice qui accompagne le sommeil paradoxal, pouvant ainsi expliquer les crises d'agitation nocturne, voire les comportements anormaux liés au sommeil paradoxal fréquents dans la maladie de Parkinson [28]. De façon plus récente, il a été suggéré que les lésions de ce noyau puissent jouer un rôle dans la genèse de certaines hallucinations [29].

Systèmes sérotoninergiques

Des lésions des neurones sérotoninergiques du raphé ont été aussi rapportées [30]. Elles sont suspectes d'être impliquées en particulier dans les troubles thymiques souvent observés dans cette maladie [31]. Les rapports entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique sont étroits, chacun étant capable d'influencer l'autre. Il est par conséquent très difficile de déterminer le rôle précis d'un éventuel déficit sérotoninergique dans la maladie de Parkinson. Ainsi, quelques cas d'aggravation motrice ont été rapportés chez des patients recevant des médicaments sérotoninergiques alors qu'une étude récente, limitée en nombre de patients néanmoins, suggère un effet bénéfique d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur l'humeur de patients déprimés mais aussi sur leurs performances motrices [32].

Lésions corticales

Le cortex des patients n'est pas non plus indemne de lésion. Il n'existe pas de claire démonstration de perte neuronale, mais la présence de stigmates neuropathologiques, comme les corps de Lewy ou les dégénérescences neurofibrillaires, laisse suspecter la possibilité de processus dégénératif à ce niveau.

De telles lésions, lorsqu'elles sont intenses, sont vraisemblablement impliquées dans le développement de la détérioration cognitive dont sont affectés 20 % des patients. La probable variabilité des processus pathogéniques est cohérente avec l'hétérogénéité des tableaux observés : syndrome frontal isolé, association à une symptomatologie cognitive de maladie d'Alzheimer, ou syndrome confusionnel chronique associé à des phénomènes hallucinatoires dans la démence dite à corps de Lewy.

Mécanismes moléculaires à l'origine de la neurodégénérescence

Les mécanismes moléculaires précis impliqués dans le processus neurodégénératif de la maladie de Parkinson ne sont pas connus. Deux grandes tendances se sont dégagées et, à première vue, s'opposent. Une première hypothèse, issue des avancées de la génétique, propose que l'agrégation anormale de protéines, essentiellement la synucléine, joue un rôle clé dans la dégénérescence neuronale. Une autre hypothèse met en avant le rôle du stress oxydatif et du dysfonctionnement mitochondrial dans la mort des neurones de la *substantia nigra*. Nous le verrons, ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives et il est possible d'envisager un « scénario de la mort du neurone dopaminergique » qui prend en compte l'ensemble de ces données.

Environnement, dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire et stress oxydatif

L'hypothèse environnementale et toxique de la maladie de Parkinson a eu un regain d'intérêt au début des années 1980. En Californie, des toxicomanes fabriquant eux-mêmes leur dérivé morphinique ont présenté des syndromes parkinsoniens sévères très proches cliniquement et anatomiquement de la maladie de Parkinson [4]. Le toxique responsable de ces syndromes parkinsoniens a été identifié : il s'agit du MPTP [4], qui agit en inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire [33]. La quasi-totalité de l'oxygène est consommée par la chaîne respiratoire mitochondriale et son inhibition entraîne la formation de radicaux oxygénés qui produisent des lésions cellulaires en réagissant avec les acides nucléiques, certains lipides et protéines [34]. Des travaux ultérieurs réalisés en postmortem sur des cerveaux de patients parkinsoniens ont montré que les radicaux oxygénés étaient impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson et qu'il existait une diminution de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire (revue dans [35]).

En dehors de la découverte du MPTP, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que des pesticides ou d'autres toxines environnementales étaient impliqués dans la maladie de Parkinson. Le paraquat, un herbicide largement utilisé et très proche structurellement du dérivé actif du MPTP, est aussi un inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire. Son administration chez le rat, associée à celle d'un fongicide (*manganese ethylenepistithiocarbamate, maneb*), provoque une dégénérescence spécifique de la voie nigrostriatale [36]. La roténone, un autre inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire, est un insecticide largement employé. Lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse ou sous-cutanée à des rats, ceux-ci développent un syndrome parkinsonien qui s'accompagne d'inclusions intraneuronales voisines des corps de Lewy [37].

L'ensemble de ces résultats suggère donc très fortement qu'un dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire de la mitochondrie jour un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Accumulation intraneuronale de protéines de conformation anormale

De nombreuses maladies neurodégénératives sont caractérisées par la présence d'agrégats anormaux de protéines. Les protéines impliquées (tau, peptide β-amyloïde, synucléine…) ainsi que leur localisation (intra- ou extracellulaire) sont différentes, mais la présence de ces dépôts protéiques anormaux suggère l'existence d'une toxicité de ces agrégats et de mécanismes communs conduisant à la mort cellulaire. Les neurones, qui sont des cellules postmitotiques, sont particulièrement sensibles à ces protéines de conformation anormale ou agrégats de protéines, puisqu'ils ne peuvent les éliminer par dilution progressive au cours des divisions cellulaires successives. Les neurones possèdent trois systèmes d'épuration de ces protéines de conformation anormale : les *heat shock proteins*, le système ubiquitine-protéasome et le système de dégradation impliquant les lysosomes (revue dans [38]). Les actions concertées de ces trois systèmes permettent, en condition physiologique, d'éviter les dépôts anormaux de ces protéines de conformation anormale. Il est proposé que, dans certaines circonstances pathologiques, ces systèmes d'épuration soient débordés et que les

protéines de conformation anormale s'accumulent pour atteindre un niveau critique et finalement s'agréger. Dans la maladie de Parkinson, un rôle central de l'α-synucléine et du système ubiquitine-protéasome a été proposé.

α-synucléine

Le gène de l'α-synucléine a été le premier mis en évidence dans une forme familiale de maladie de Parkinson de transmission autosomique dominante [39]. Jusqu'à présent, trois mutations de ce gène ont été mises en évidence : les mutations A30P, E46K et A53T [39–41]. L'α-synucléine est une protéine de 140 acides aminés, essentiellement exprimée dans les neurones [42]. Elle est présente dans les terminaisons synaptiques et au moins 50 % sont liés aux vésicules synaptiques. Sa fonction précise n'est pas connue, mais plusieurs travaux ont montré qu'elle était impliquée dans la modulation de la transmission synaptique, dans la synthèse de la dopamine, dans des voies de signalisation intracellulaire essentielles à la survie et à la trophicité neuronale et dans la régulation du transporteur de la dopamine (voir [43] pour revue).

Agrégation anormale de l'α-synucléine, notion de synucléinopathie

Le fait que les mutations du gène codant pour l'α-synucléine chez l'homme entraînent une transmission de la maladie selon le mode autosomique dominant ainsi que l'absence de maladies neurodégénératives chez les souris dont le gène de l'α-synucléine a été invalidé [44] suggèrent très fortement que l'α-synucléine mutée agit par un gain de fonction toxique. La mise en évidence d'agrégats anormaux d'α-synucléine comme composants majeurs des corps de Lewy a encore renforcé cette hypothèse [45]. Il est proposé que la protéine mutée ou produite en excès pourrait acquérir une nouvelle fonction toxique en s'assemblant sous la forme de protofibrilles, puis en fibrilles insolubles de type amyloïde, et provoquer une neurodégénérescence. Un des mécanismes à l'origine de la toxicité des protofibrilles serait leur capacité à « perforer » les membranes biologiques, en particulier les vésicules synaptiques [46].

Afin d'étudier le rôle de la synucléine dans le processus neurodégénératif, de nombreux modèles animaux transgéniques ont été développés. La surexpression de l'α-synucléine par transgenèse chez la drosophile et la souris ainsi que par injection directe de vecteurs viraux recombinants dans la *substantia nigra* chez le rat et le primate a permis de montrer qu'une production excessive de synucléine humaine sauvage ou mutée pouvait entraîner une dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriatale [47]. Toutefois, les résultats obtenus avec ces animaux transgéniques sont hétérogènes. Ainsi, si l'on prend l'exemple des souris surexprimant par transgenèse la synucléine, sept modèles ont été développés et ont tous des caractéristiques phénotypiques et histologiques différentes (revue dans [48]). Par exemple, seulement deux de ces lignées ont une dégénérescence significative des neurones nigrostriés alors que ces neurones sont intacts dans une autre des lignées. Toutefois, la quasi-totalité de ces souris ont des inclusions intraneuronales anormales de type protofibrillaire ou fibrillaire dans de nombreuses populations neuronales (mais pas obligatoirement dans les neurones nigrostriés, nous l'avons vu) et des anomalies motrices (voir [47]).

Comme cela a été mis en évidence chez la drosophile et la souris, il a été montré récemment chez l'homme que la production en excès de synucléine « sauvage » est tout aussi néfaste que la présence de synucléine mutée. En effet, une duplication [49,50] et une triplication du gène [51] codant pour la synucléine ont été retrouvés à l'origine de syndromes parkinsoniens de transmission autosomique dominant. Les données biochimiques (*polymerase chain reaction* [PCR] quantitative et Western blot) ont permis de confirmer qu'il existait bien une surexpression de l'ARN messager et de la protéine synucléine dans le système nerveux central d'un des patients autopsiés [51].

Rôle de l'α-synucléine dans la maladie de Parkinson idiopathique

Comment étendre ces données issues de formes familiales rares de maladie de Parkinson aux formes « sporadiques » de la maladie ? De façon remarquable, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale jouent un rôle dans les capacités de la synucléine à s'agréger. Ainsi, il a été montré dans des lignées neuronales, et in vivo chez le rat et le babouin, que les inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire augmentaient l'expression de la synucléine et sa capacité à former des agrégats (revue dans [52]). De plus, le stress oxydatif

peut conduire à la nitration de protéines cibles sur des résidus tyrosine. Ceci a été montré pour la synucléine qui est nitrosylée au sein des corps de Lewy, cette modification augmentant les capacités de la synucléine à s'agréger [53].

La dysfonction du complexe I de la chaîne respiratoire est très vraisemblablement située en amont de l'agrégation anormale de l'α-synucléine, comme cela a été montré dans des lignées cellulaires qui expriment l'ADN mitochondrial de patients avec la mutation A53T de l'α-synucléine ou de patients avec une maladie de Parkinson idiopathique [54]. Dans ces cellules, les mitochondries des patients A53T n'ont pas de déficit du complexe I, contrairement à celles des patients « idiopathiques ». Enfin, l'α-synucléine joue très vraisemblablement un rôle essentiel dans la pathogénie de l'atteinte neuronale provoquée par le MPTP, puisque les souris dont le gène codant pour l'α-synucléine a été invalidé sont résistantes au MPTP [55].

L'ensemble de ces données suggère que l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire et le stress oxydatif conduisent à l'agrégation de l'α-synucléine et à la mort neuronale.

Atteinte du système ubiquitine-protéasome

UCH-LI et parkine

En 1998, l'identification d'une mutation faux sens du gène *UCH-LI* chez deux sujets atteints de maladie de Parkinson au sein d'une même famille a permis d'apporter un premier élément en faveur du rôle du système ubiquitine-protéasome dans cette maladie [56]. L'ubiquitinylation des protéines est un système d'étiquetage des protéines visant à les marquer pour qu'elles soient ensuite dégradées par le protéasome, chaque protéine à dégrader étant marquée par plusieurs « étiquettes » ubiquitine [57]. Le gène *UCH-LI* code pour une ubiquitine hydrolase essentielle au recyclage des étiquettes d'ubiquitine [56].

La même année, au Japon, le gène codant pour la parkine a été identifié, responsable d'un syndrome parkinsonien juvénile de transmission autosomique récessive [58]. Ce gène est non seulement impliqué dans près de 50 % des cas familiaux transmis suivant un mode autosomique récessif avec un début avant 45 ans, mais aussi dans plus de 15 % des cas de maladie de Parkinson « sporadiques » commençant avant 45 ans. De multiples mutations de ce gène ont été rapportées (mutations faux sens et non sens, délétions…) sans qu'une corrélation phénotype-génotype ait pu être clairement établie [59]. Le plus souvent, toutefois, la maladie de Parkinson liée à une mutation du gène codant pour la parkine débute précocement avec des phénomènes dystoniques importants même en l'absence de traitement [60]. La fonction de la parkine a été révélée en 2000 : il s'agit d'une E3-ubiquitine-ligase [61], une enzyme capable de fixer les « étiquettes » ubiquitines sur les protéines à dégrader. Une dizaine de substrats de la parkine ont été identifiés à présent, et il est proposé que l'absence de dégradation de ces protéines cibles de la parkine par le système ubiquitine-protéasome soit à l'origine de l'accumulation de protéines délétères pour les neurones [59].

Système ubiquitine-protéasome et maladie de Parkinson « sporadique »

Comment étendre les données issues des patients atteints de formes familiales de maladie de Parkinson avec des mutations sur les gènes *parkine* et *UCH-LI* à la maladie de Parkinson « sporadique » ? Une fois ces mutations identifiées, l'équipe de P. Jenner et W. Olanow a étudié l'activité du système ubiquitine-protéasome dans la substance noire de patients atteints de maladie de Parkinson « sporadique » (revue dans [62]). Ces résultats, encore préliminaires, suggèrent que l'activité du protéasome est diminuée dans les neurones de la substance noire des patients atteints de maladie de Parkinson « sporadique ».

Très récemment, une publication du même groupe a montré que l'injection systémique chronique d'inhibiteurs du protéasome chez des rats provoquait en une quinzaine de jours un syndrome parkinsonien s'accompagnant d'une mort neuronale par apoptose dans la *substantia nigra pars compacta* et d'un déficit en dopamine striatale [63]. Parallèlement, le processus neurodégénératif touchait le *locus coeruleus*, le noyau dorsal moteur du nerf vague et le *nucleus basalis* de Meynert. Au sein des neurones touchés par le processus neurodégénératif, des inclusions intracellulaires éosinophiles, ressemblant aux corps de Lewy, ont pu être mises en évidence. Ce modèle animal semble donc très proche de la maladie de Parkinson, ce qui renforce le rôle clé, en tant que voie finale commune, du système ubiquitine-protéasome [62].

Comment réconcilier l'hypothèse « toxique » de la maladie de Parkinson avec les données récentes de la génétique ?

Plusieurs travaux récents ont permis de réconcilier ces deux théories apparemment opposées sur les mécanismes moléculaires conduisant à la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson. Tout d'abord, l'α-synucléine agit en synergie avec les inhibiteurs du complexe I de la mitochondrie, comme en témoignent l'absence de dégénérescence des neurones nigrostriataux après injection de MPTP chez les souris dont le gène codant pour la synucléine a été invalidé [55] ainsi que la majoration des effets toxiques du MPTP chez des souris surexprimant la synucléine [64]. En complément de ces données in vivo, des expériences réalisées dans des lignées cellulaires neuronales ont montré que la surexpression de la synucléine produisait des altérations morphologiques des mitochondries et diminuait leur activité [65].

De la même façon, un lien entre parkine et mitochondrie a pu être établi sur des données obtenues dans des lignées cellulaires neuronales et in vivo. La parkine protège les cellules PC12 dans un paradigme de mort cellulaire mettant en jeu la mitochondrie [66]. Chez la drosophile, l'invalidation du gène codant pour l'homologue de la parkine entraîne une pathologie du système nerveux central et périphérique par dysfonction mitochondriale [67]. Les souris dont le gène *parkine* a été invalidé ont quant à elles des anomalies de la chaîne respiratoire dans les neurones du striatum [68].

Enfin, l'identification récente de deux gènes à l'origine de syndromes parkinsoniens autosomiques récessifs, *DJ1* et *PINK1*, est encore venue renforcer le lien entre mitochondrie et génétique. PINK1 est une protéine mitochondriale et sa forme mutée est directement impliquée dans un dysfonctionnement de la mitochondrie [69]. DJ1, quant à elle, modifie le potentiel de membrane des mitochondries lorsqu'elle est mutée, favorisant ainsi la mort cellulaire [70].

L'ensemble de ces données permet donc de « réconcilier » les données toxiques de la maladie de Parkinson et les avancées génétiques récentes. Un scénario est proposé dans la figure 2.1.

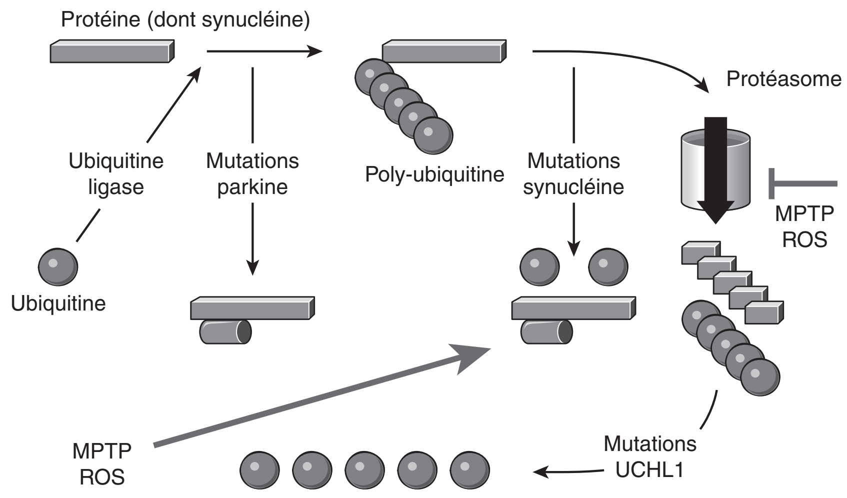


Figure 2.1. Phénomènes conduisant à l'accumulation anormale de protéines dans les neurones au cours de la maladie de Parkinson.
Les avancées récentes de la génétique ont permis de montrer que trois des protéines mutées dans les formes familiales de la maladie de Parkinson sont impliquées dans le système ubiquitine-protéasome. La parkine est une ubiquitine ligase, c'est-à-dire qu'elle fixe des étiquettes ubiquitine sur les protéines à dégrader (synucléine ou autre : parallélépipède), alors qu'UCHL1 est une ubiquitine hydrolase permettant d'hydrolyser les chaînes de poly-ubiquitine (chaînes de cercles verts) et de recycler les monomères d'ubiquitine (cercles verts). La synucléine, lorsqu'elle est mutée ou produite en excès, sature le protéasome (boîte bleue), chargé de dégrader les protéines ubiquitinylées, et s'accumule au sein des neurones sous forme de protofibrilles ou de fibrilles (corps de Lewy). De la même façon, les mutations de la parkine et d'*UCHL1* favorisent l'accumulation intracellulaire de protéines, dont la synucléine. Les produits du stress oxydatif (*reactive oxygen species* [ROS]) et les inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire (MPTP par exemple) favorisent l'agrégation de la synucléine soit directement, soit en inhibant le protéasome.

Comment les neurones dopaminergiques meurent-ils ?

Les étapes finales de la dégénérescence des neurones dopaminergiques commencent à être mieux connues. Il est proposé que les neurones dopaminergiques meurent par apoptose, véritable programme de suicide cellulaire. Des modifications immunohistochimiques caractéristiques de la mort cellulaire par apoptose ont en effet été mises en évidence dans la substance noire de patients atteins de la maladie de Parkinson [71]. La microglie activée, présente au sein de la substance noire des patients parkinsoniens, pourrait jouer un rôle clé dans ce phénomène apoptotique en libérant des composés cytotoxiques tels que des cytokines et des radicaux libres, ces composés étant capables d'activer des voies de signalisation cellulaire intraneuronales proapoptotiques [72].

La substance noire est-elle la première structure touchée par le processus pathologique ?

Une vaste étude neuropathologique menée par un anatomiste allemand, Heiko Braak, a permis de proposer un schéma de progression temporospatiale grossièrement ascendante des corps de Lewy dans le tronc cérébral et le prosencéphale, classée en six stades [73,74]. De façon frappante, les premières lésions encéphaliques de la maladie de Parkinson apparaissent dans le bulbe olfactif et surtout dans le noyau dorsal du vague, bien avant l'atteinte de la substance noire. Le nerf vague innervant la quasi-totalité du tractus digestif, l'hypothèse de l'atteinte inaugurale du système nerveux entérique (SNE) dans la maladie de Parkinson voit le jour.

Le bulbe olfactif et le noyau dorsal du vague étant des structures en contact indirect avec le milieu extérieur, par l'intermédiaire des nerfs olfactifs et du nerf vague, Braak suggère l'implication d'un toxique environnemental neurotrope, inhalé ou ingéré, qui traverse la muqueuse nasale et la barrière épithéliale intestinale. Le noyau dorsal du nerf vague, qui innerve la majeure partie du tube digestif, serait atteint par transport rétrograde, un scénario semblable à celui proposé pour le nouveau variant du prion [75]. L'hypothèse d'une atteinte primitivement entérique est confortée par la présence presque systématique (14/17 cas autopsiés) de corps de Lewy du SNE dans les stades les plus précoces de la maladie de Parkinson, antérieurs à l'atteinte de la substance noire [76]. Les données cliniques et épidémiologiques apportent des arguments supplémentaires en faveur du modèle de Braak, puisque les troubles de l'olfaction [77] et la constipation [78] peuvent constituer des signes précurseurs ou des facteurs de risque de maladie de Parkinson [79]. Ainsi *le SNE*, que Gershon assimile à un « second cerveau », *apparaît comme le premier maillon de la chaîne d'événements dégénératifs menant à la substance noire.* L'hypothèse de Braak, bien que séduisante, reste très débattue.

Au niveau de la distribution lésionnelle, il apparaît clairement que la maladie de Parkinson ne constitue pas une entité unique : les tableaux lésionnels sont variables d'un patient à l'autre. Il existe un cœur lésionnel commun au niveau de la *substantia nigra pars compacta*, qui en outre semble suivre une progression lésionnelle stéréotypée à la base du syndrome clinique qui permet au clinicien d'identifier une maladie de Parkinson. Les variabilités lésionnelles au niveau du système dopaminergique, essentiellement extranigrales, et des autres systèmes anatomiques pourraient expliquer les variantes cliniques observées : forme motrice pure, présence de troubles de l'humeur, du sommeil, cognitifs, réponse plus ou moins satisfaisante au traitement dopaminergique. Les raisons de cette variabilité sont encore mal connues. Une telle variabilité pourrait être la conséquence de processus étiologiques différents. Il est en effet clair aujourd'hui que des causes multiples peuvent conduire au syndrome « maladie de Parkinson » : altérations monogéniques identifiées, intoxication au MPTP, origine multifactorielle dans la plupart des autres cas. Elle pourrait être aussi, pour une même étiologie, le fait de facteurs génétiques et environnementaux associés qui modulent l'expression neuropathologique finale de la maladie et donc de son expression clinique.

Bibliographie

[1] Agid Y. Parkinson's disease : pathophysiology. Lancet 1991 ; 337 : 1321–4.

[2] Damier P. [Fluctuations]. Rev Neurol (Paris) 2002 ; 158 (1) : S85–91.

[3] Derkinderen P, Vidailhet M. [Dyskinesia caused by L-DOPA]. Rev Neurol (Paris) 2002 ; 158 (1) : S92–1101.

[4] Langston JW, Ballard P, Tertud JW, et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983 ; 219 : 979–80.

[5] Lambeng N, et al. Mort neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. Méd Sci (Paris) 1997 ; 18 : 457–66.

[6] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997 ; 276 (5321) : 2045–7.

[7] Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. Neurology 1998 ; 51 : S2–9.

[8] Cotzias GC, Pappavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-DOPA. N Engl J Med 1969 ; 280 : 337–45.

[9] Lynd-Balta E, Haber SN. Primate striatonigral projections : a comparison of the sensorimotor-related striatum and the ventral striatum. J Comp Neurol 1994 ; 345 : 562–78.

[10] Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. Nature 1988 ; 334 : 345–8.

[11] Damier P, Hirsch EC, Agid YA, et al. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain 1999 ; 122 (8) : 1437–48.

[12] Damier P, Hirsch EC, Agid YA, et al. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D (28K) immunohistochemistry. Brain 1999 ; 122 (8) : 1421–36.

[13] Kish SJ, Shannak HK, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease pathophysiologic and clinical implications. N Engl J Med 1988 ; 318 : 876–80.

[14] Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. Arch Neurol 1990 ; 47 : 1290–8.

[15] Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R, et al. Do parkinsonian symptoms and levodopa-induced dyskinesias start in the foot ? Neurology 1994 ; 44 (9) : 1613–6.

[16] Crutcher MD, DeLong MR. Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. Exp Brain Res 1984 ; 53 : 233–43.

[17] Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989 ; 12 (10) : 366–75.

[18] Hirsch EC, Mouatt A, Faucheux B. Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. Lancet 1992 ; 340 : 125–6.

[19] Rinne JO, Rumukainen J, Paljarvi L, et al. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. Ann Neurol 1989 ; 26 : 47–50.

[20] Scatton B, Dennis T, L'Heureux R, et al. Degeneration of noradrenergic and serotoninergic but not dopaminergic neurones in the lumbar spinal cord of parkinsonian patients. Brain Res 1986 ; 380 : 181–5.

[21] Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990 ; 31 : 2473–5.

[22] Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. Lancet 1995 ; 346 : 861–4.

[23] Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. Ann Neurol 1991 ; 30 : 365–74.

[24] Whitehouse PJ. Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Adv Neurol 1987 ; 45 : 393–7.

[25] Dubois B, Danze F, Pillon B, et al. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. Ann Neurol 1987 ; 22 : 26–30.

[26] Hirsch EC, Gabriel AM, Duyckaerts C, et al. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. Proc Natl Acad Sci U S A 1987 ; 84 (16) : 5976–80.

[27] Sakai K. Physiological properties and afferent connections of the locus coeruleus and adjacent tegmental neurons involved in the generation of paradoxical sleep in the cat. Prog Brain Res 1991 ; 88 : 31–45.

[28] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38 % of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology 1996 ; 46 : 388–93.

[29] Arnulf I, Bonnet AM, Damier P. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease : a medical hypothesis. Neurology 2000 ; 55 (2) : 281–8.

[30] Kovacs GG, Kloppel S, Fischer I. Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. Neuroreport 2003 ; 14 (1) : 73–6.

[31] McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotoninergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. Neurology 1992 ; 42 : 1813–4.

[32] Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, et al. The SSRI, citalopram, improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. Clin Neuropharmacol 2002 ; 25 : 21–4.

[33] Nicklas WJ, Yougster SK, Kindt MV, et al. MPTP, MPP+ and mitochondrial function. Life Sci 1987 ; 40 : 721–9.

[34] Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. Science 1996 ; 257 : 59–63.

[35] Greenamyre JT, Sherer TB, Betarbet R, et al. Complex I and Parkinson's disease. IUBMB Life 2001 ; 52 (3–5) : 135–41.

[36] Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, et al. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb : implications for Parkinson's disease. J Neurosci 2000 ; 20 : 9207–14.

[37] Betarbet R, Sherer TB, McKenzie G, et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nat Neurosci 2000 ; 3 (12) : 1301–6.

[38] Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. Nat Rev Neurosci 2005 ; 6 : 11–22.

[39] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997 ; 276 : 2045–7.

[40] Kruger R, Kuhn W, Muller T. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 1998 ; 18 : 107–8.

[41] Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol 2004 ; 55 (2) : 164–73.

[42] Galea-Debono A, Jenner P, Marsden CD, et al. Plasma DOPA levels and growth hormone response to levodopa in parkinsomism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977 ; 40 (2) : 162–7.

[43] Norris EH, Giasson BI, Lee VM. Alpha-synuclein : normal function and role in neurodegenerative diseases. Curr Top Dev Biol 2004 ; 60 : 17–54.

[44] Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. Neuron 2000 ; 25 : 239–52.

[45] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997 ; 388 (6645) : 839–40.

[46] Volles MJ, Lansbury PT. Vesicle permeabilization by protofibrillar alpha-synuclein is sensitive to Parkinson's disease-linked mutations and occurs by a pore-like mechanism. Biochemistry 2002 ; 41 : 4595–602.

[47] Maries E, Dass B, Coller TJ, et al. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease : insights from animal models. Nat Rev Neurosci 2003 ; 4 (9) : 727–38.

[48] Fernagut PO, Chesselet MF. Alpha-synuclein and transgenic mouse models. Neurobiol Dis 2004 ; 17 (2) : 123–30.

[49] Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. Lancet 2004 ; 364 (9440) : 1167–9.

[50] Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. Lancet 2004 ; 364 (9440) : 1169–71.

[51] Singleton AB, farrer M, Johnson J. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science 2003 ; 302 (5646) : 841.

[52] Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science 2003 ; 302 (5646) : 819–22.

[53] Giasson BI, Duda JE, Murray IV. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. Science 2000 ; 290 (5493) : 985–9.

[54] Swerdlow RH, Parks JK, Cassarino DS. Biochemical analysis of cybrids expressing mitochondrial DNA from Contursi kindred Parkinson's subjects. Exp Neurol 2001 ; 169 (2) : 479–85.

[55] Dauer W, Kholodilov N, Vila M. Resistance of alpha-synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. Proc Natl Acad Sci U S A 2002 ; 99 (22) : 14524–9.

[56] Leroy E, Boyer R, Auburger G. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 1998 ; 395 : 451–2.

[57] Alves-Rodrigues A, Gregori L, Figueiredo-Pereira ME. Ubiquitin, cellular inclusions and their role in neurodegeneration. Trends Neurosci 1998 ; 21 : 516–20.

[58] Kitada T, Asakawa S, Hattori N. Mutation in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature 1998 ; 392 : 605–8.

[59] Imai Y, Takahashi R. How do parkin mutations result in neurodegeneration ? Curr Opin Neurobiol 2004 ; 14 : 384–9.

[60] Lohmann E, Periquet M, Bonifati V. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype ? Ann Neurol 2003 ; 54 : 176–85.

[61] Shimura H, hattori N, Kubo S. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. Nat Genet 2000 ; 25 : 302–5.

[62] McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic stress : a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. Ann Neurol 2003 ; 53 (Suppl. 3) : S73–84 discussion S84–6.

[63] McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, et al. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. Ann Neurol 2004 ; 56 (1) : 149–62.

[64] Song DD, Shults CW, Sisk A, et al. Enhanced substantia nigra mitochondrial pathology in human alpha-synuclein transgenic mice after treatment with MPTP. Exp Neurol 2004 ; 186 : 158–72.

[65] Hsu LJ, Sagara Y, Arroyo A. Alpha-synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. Am J Pathol 2000 ; 157 (2) : 401–10.

[66] Darios F, Corti O, Lucking CB. Parkin prevents mitochondrial swelling and cytochrome c release in mitochondria-dependent cell death. Hum Mol Genet 2003 ; 12 : 517–26.

[67] Greene JC, Whitworth AJ, Kuo I, et al. Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in drosophila parkin mutants. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 ; 100 : 4078–83.

[68] Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. J Biol Chem 2004 ; 279 : 18614–22.

[69] Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science 2004 ; 304 : 1158–60.

[70] Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101 : 9103–8.

[71] Michel PP, Hirsch EC, Agid Y. [Parkinson disease : mechanisms of cell death]. Rev Neurol (Paris) 2002 ; 158(1) : S24–32.

[72] Treismann P, Schulz JB. Cellular pathology of Parkinson's disease : astrocytes, microglia and inflammation. Cell Tissue Res 2004 ; 318 : 149–61.

[73] Braak H, Det Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003 ; 24 (2) : 197–211.

[74] Braak H, Bohl JR, Muller CM, et al. Stanley Fahn Lecture 2005 : The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. Mov Disord 2006 ; 21 (12) : 2042–51.

[75] Caramelli M, Ru G, Acutis P, et al. Prion diseases : current understanding of epidemiology and pathogenesis, and therapeutic advances. CNS Drugs 2006 ; 20 (1) : 15–28.

[76] Bloch A, Probst A, Bissig H, et al. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. Neuropathol Appl Neurobiol 2006 ; 32 (3) : 284–95.

[77] Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol 2004 ; 56 (2) : 173–81.

[78] Abbott RD, Petrovitch H, White LR. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 2001 ; 57 (3) : 456–62.

[79] Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2003 ; 2 (2) : 107–16.

Aspects génétiques



E. Lohmann, A. Dürr

L'origine génétique de la maladie de Parkinson a été soupçonnée il y a déjà plus d'un siècle par Gowers, en 1900, qui montrait que 15 % de ses patients présentaient une histoire familiale de la maladie. Mais les arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques n'ont été apportés que récemment grâce aux études épidémiologiques, aux travaux sur les jumeaux et surtout, aux découvertes des formes monogéniques de la maladie de Parkinson. Plus difficile s'avère la découverte des facteurs de susceptibilité génétiques.

Agrégation familiale

De nombreux travaux au cours des dernières décennies ont porté sur l'estimation de la fréquence des cas familiaux de la maladie de Parkinson, en partant de cas index examinés. Bien que toutes ces études puissent faire l'objet de critiques méthodologiques concernant notamment la représentativité de l'échantillon au sein de la population générale et l'exactitude du diagnostic chez les ascendants et les collatéraux non examinés, elles ont apporté des informations intéressantes qui ont fortement orienté les recherches ultérieures. Les études en population de prévalence des formes familiales de la maladie de Parkinson font état de 6,4 à 21,6 % de patients parkinsoniens présentant une atteinte similaire chez au moins un autre membre de la famille, alors que les études basées sur des séries cliniques rapportent des fréquences pouvant atteindre 33 % [1]. Les analyses cas-témoins démontrent que le risque relatif des apparentés au premier degré des patients parkinsoniens est de 1,3 à 9,7 fois supérieur à celui des apparentés témoins. La variation des résultats observés entre patients issus de la population générale et patients sélectionnés dans les hôpitaux peut s'expliquer par un biais de sélection. En effet, les apparentés d'un patient porteur d'une maladie particulière risquent de bénéficier d'un suivi médical plus important que les individus de la population générale. Par ailleurs, le risque relatif ne témoigne pas d'une seule influence génétique. Il peut également être causé par d'autres facteurs, environnementaux par exemple, dans la mesure où les membres d'une même famille ont plus de chances de partager le même environnement que deux témoins. De manière générale, il est important de souligner que la plupart des études épidémiologiques identifient presque exclusivement des « petites familles » comprenant deux ou trois cas de maladie de Parkinson. La découverte de familles avec de nombreux individus atteints reste un fait exceptionnel. Toutefois, l'ensemble des résultats de ces études montre qu'il existe une agrégation familiale de la maladie de Parkinson et que des facteurs génétiques et environnementaux pourraient contribuer au développement de cette pathologie.

Étude des jumeaux

La contribution des facteurs génétiques dans l'agrégation familiale observée dans la maladie de Parkinson peut être estimée par l'étude des taux de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes. En effet, la transmission mendélienne d'un trait génétique autosomique dominant au sein d'une famille conduit à un taux de concordance de 100 % chez les jumeaux monozygotes et 50 % chez les dizygotes, à condition toutefois que ce trait ait une pénétrance totale et qu'il n'y ait aucune influence de l'environnement. Dans le cas d'une transmission autosomique récessive, le taux de concordance tombera à 25 % chez les jumeaux dizygotes. La première étude de jumeaux atteints de maladie de Parkinson n'était pas en faveur

d'une participation de facteurs génétiques, car le taux de concordance pour la maladie était faible, de l'ordre de 5,6 %, et similaire pour les jumeaux mono- et dizygotes [2]. Cependant, un tel chiffre pouvait s'expliquer par deux principaux éléments : la difficulté d'établir un diagnostic clinique certain de la maladie de Parkinson et la grande variabilité dans l'âge de début de maladie. En effet, le délai d'apparition des symptômes entre deux frères jumeaux peut varier de plus de 20 ans. Plus récemment, Tanner et al. [3] ont montré une concordance de 100 % chez les jumeaux monozygotes et 16 % chez les dizygotes, en incluant exclusivement des patients avec un âge de début de la maladie inférieur à 50 ans. Ce résultat démontrait pour la première fois l'implication d'un facteur génétique comme cause du développement d'une forme précoce de la maladie. Enfin, l'émergence des nouvelles techniques d'imagerie médicale, dont la tomographie par émission de positons (TEP), utilisant la [^{18}F]-dopa (F-dopa) comme marqueur des neurones dopaminergiques, a permis de définir des phénotypes subcliniques et d'établir des concordances significatives entre jumeaux monozygotes. Ainsi, Burn et al. [4] ont montré une diminution de la capture striatale de ce traceur chez 45 % des cojumeaux monozygotes et 25 % des cojumeaux dizygotes. La poursuite de ce travail sur une plus grande cohorte révèle des taux de concordance respectifs de 55 et 18 %, et ce quel que soit l'âge de début de la maladie. Ces résultats démontrent qu'il existe probablement des formes asymptomatiques de la maladie. Néanmoins, la concordance inférieure à 100 % chez les jumeaux monozygotes avec une maladie de Parkinson à début tardif montre que les facteurs génétiques n'expliquent pas à eux seuls la maladie, et qu'il s'agit probablement d'une affection multifactorielle.

Modes de transmission

Plusieurs analyses de ségrégation ont été entreprises afin de vérifier l'implication potentielle des facteurs génétiques et environnementaux dans l'agrégation familiale observée dans la maladie de Parkinson. L'analyse de nombreux paramètres (*sex ratio*, taux d'apparentés atteints, taux de transmission paternelle et maternelle) au sein de grandes séries de patients a permis d'explorer les différents modèles de transmission, autosomique dominant ou récessif, lié à l'X, ou mitochondrial. Le plus souvent, un modèle de transmission autosomique dominant avec pénétrance réduite a été proposé. Mais des études plus récentes indiquent qu'un modèle multifactoriel serait plus adapté [5]. Ainsi, il n'y aurait pas une composante génétique majeure responsable de la maladie de Parkinson idiopathique, mais plutôt une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, chacun responsable d'un effet mineur.

Plusieurs familles dans lesquelles la maladie de Parkinson ségrégait selon un mode mendélien ont été rapportées, mais ces formes familiales restent rares. Néanmoins, des progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson ont été réalisés grâce à l'identification et à la caractérisation des gènes responsables des formes familiales de cette affection. Dans ce chapitre, nous n'envisagerons que le classement PARK, tout en gardant en mémoire l'existence d'autres loci liés aux formes de la maladie de Parkinson dans d'autres classements (ataxies autosomiques dominantes, dystonies génétiques, par exemple). À ce jour, au moins 16 loci liés à des formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont été identifiés (tableau 3.1). Neuf gènes sont clairement associés à la maladie, qui codent pour l'α-synucléine, la dardarine, *UCHL1*, *GIGYF2*, *Omi/Htra2*, la parkine, *PINK1*, *DJ1* et *ATP13A2*. Que sait-on de ces formes monogéniques ?

Formes autosomiques dominantes

α-synucléine (PARK1 et 4)

Il s'agit du premier gène identifié comme responsable d'une forme de maladie de Parkinson transmise selon un mode autosomique dominant. Le gène de l'α-synucléine est composé de 6 exons et code une protéine de 140 acides aminés. En 1997, une mutation ponctuelle faux sens fut identifiée dans ce gène (Ala53Thr) dans une famille italo-américaine ainsi que dans un petit nombre de familles grecques [6] et une famille coréenne [7]. Une autre mutation (Ala30Pro), responsable de la maladie, fut ensuite détectée dans une famille allemande [8], mais l'absence de mutation dans de

Tableau 3.1
Loci et gènes impliqués dans la maladie de Parkinson.

	Locus	Gène	Transmission	Âge moyen de début (ans) Phénotype
Formes autosomiques dominantes				
PARK1/ PARK4	4q21	α-synucléine	AD	30–40 MP, démence, corps de Lewy
PARK8	12p12	LRRK2	AD	60 MP, parfois des corps de Lewy
Formes autosomiques récessives				
PARK2	6q25-27	Parkine	AR	20–40 MP, parfois avec corps de Lewy, excellente réponse à la lévodopa
PARK6	1p35-36	PINK1	AR	30–40 MP, avec corps de Lewy
PARK7	1p36	DJ1	AR	30–40 MP,
PARK9	1p36	ATP13A2	AR	20–40 parkinsonisme, spasticité, démence, troubles oculomoteurs
Loci et gènes dont la pertinence reste à élucider				
PARK3	2p13	ND	AD	60 MP, corps de Lewy
PARK5	4p14	UCHL1	AD	≈50 MP
PARK10	1p32	ND	ND	50–60 MP
PARK11	2q36-q37	GIGYF2	AD	Tardif
PARK12	Xq	ND	ND	Tardif
PARK13	2p13	Omi/HTRA2	ND	Tardif
PARK14	22q13.1	PLA2G6	AR	ND, MP, dystonie
PARK15	22q12-13	FBXO7	AR	20, MP, syndrome pyramidal
PARK16	1q32	ND	AD	ND

AD : transmission autosomique dominante ; AR : transmission autosomique récessive ; ND : non déterminé ; MP : maladie de Parkinson.

nombreux autres cas familiaux ou isolés indique que le gène de l'α-synucléine n'est que rarement impliqué dans la maladie de Parkinson.

Le phénotype clinique des sujets atteints dans les familles liées avec la plus fréquente mutation A53T du gène de l'α-synucléine est compatible avec la maladie de Parkinson idiopathique, bien que l'âge de début soit plus précoce (45 ans), que la progression paraisse plus rapide et que des signes cliniques atypiques soient notés, correspondant à un syndrome parkinsonien « plus ». Les rares données neuropathologiques disponibles ont également démontré la présence de corps de Lewy, mais aussi de lésions atypiques. Plus récemment, une troisième mutation ponctuelle (E46K) fut détectée dans une famille espagnole [9]. Dans cette famille, le phénotype est souvent celui de démence ou maladie avec corps de Lewy, du fait d'une démence, d'hallucinations et de fluctuations de la conscience associés. Ainsi, la similitude des tableaux clinique et neuropathologique indique que l'exploration des mécanismes sous-jacents de la pathogenèse de

cette rare forme familiale est précieuse pour la compréhension du processus pathologique qui intervient dans la maladie de Parkinson idiopathique. Un des arguments les plus convaincants en faveur de cette hypothèse est la mise en évidence de l'α-synucléine comme constituant majeur des corps de Lewy dans la maladie de Parkinson familiale ainsi qu'idiopathique [10].

La triplication, puis la duplication de la région chromosomique contenant le gène *SNCA* ont été identifiées dans les formes familiales [11–13]. L'accumulation de l'α-synucléine lors du vieillissement est parallèle à la perte des neurones dopaminergiques. Les fonctions de la protéine non mutée sont imparfaitement connues. Mais, à partir de sa localisation présynaptique et nucléaire, elle joue un rôle dans la production, le stockage et la recapture de la dopamine. L'expression de l'α-synucléine mutée se montrait sélectivement toxique pour les neurones dopaminergiques dans certains modèles animaux. Bien que les réarrangements puissent varier de 0,4 à 6,37 Mb, entourant 1 à 33 gènes, ce qui suggère qu'ils se soient produits indépendamment, la sévérité du phénotype semble refléter le dosage de *SNCA*. Les patients avec quatre copies du gène (triplication hétérozygote) présentent un début précoce et un phénotype proche de celui de la démence avec corps de Lewy, alors que les familles portant trois copies du gène α-synucléine (duplication hétérozygote) présentent dans le plus grand nombre de cas une maladie de Parkinson qui ne peut être distinguée de la forme idiopathique, avec un début plus tardif et une progression lente. Dans les études génétiques et généalogiques des familles suédo-américaines récemment rapportées, la coexistence de la duplication de *SNCA* (branche suédoise) et de la triplication (branche américaine) dans la même famille a été démontrée.

La pénétrance des multiplications de *SNCA* reste incomplète, puisque des porteurs asymptomatiques plus âgés que l'âge de début des probands avec une tomographie par émission de simples photons (TESP) normale ont été rapportés. Les duplications de *SNCA* peuvent donc être trouvées chez les cas sporadiques de la maladie de Parkinson ; un patient a été rapporté avec un réarrangement de novo.

Certains polymorphismes modulant l'expression de *SNCA* sont associés à une augmentation du risque de développer la maladie de Parkinson [14], comme la répétition NACP-Rep1 dans la région du promoteur [15].

LRRK2 (PARK8)

La découverte récente du gène *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) [16,17], qui code la dardarine, a révolutionné la génétique de la maladie de Parkinson, puisqu'elle explique jusqu'à 10 % des cas familiaux avec transmission autosomique dominante et jusqu'à 3,6 % des cas isolés de la maladie de Parkinson. Plus de 40 variations de ce gène sont décrites à ce jour, mais la pathogénicité n'est pas confirmée pour un nombre important d'entre eux. Seulement sept mutations semblent avoir un effet pathogène confirmé ; elles se trouvent dans les régions fonctionnellement très importantes du gène.

La mutation G2019S est localisée dans l'exon 41 du gène *LRRK2*, dont la taille est de 144 kb avec 51 exons codants. Cette mutation a été initialement associée à 6–7 % des formes familiales de la maladie de Parkinson d'origine européenne et à 2 % des cas apparemment isolés. Depuis, de nombreuses études montrent que la fréquence de la mutation G2019S varie considérablement selon l'origine géographique et ethnique des populations étudiées. Très rare en Asie (< 0,1 %), Afrique du Sud et dans quelques pays européens (Pologne, Grèce et Allemagne), elle explose en Afrique du Nord où elle atteint 30–40 % dans les formes familiales de la maladie de Parkinson [18]. De manière intéressante et inattendue, cette mutation a également été retrouvée chez 41 % de cas apparemment isolés d'origine maghrébine, contre 1 % chez des témoins sains appariés sur l'origine géographique. Un effet fondateur unique a été décrit pour la plupart des Européens et tous les Africains et Juifs du Nord ; en outre, deux haplotypes distincts de *G2019S LRRK2* ont été trouvés dans une petite proportion de familles européennes [19] et chez les patients japonais [20].

Le tableau clinique est superposable chez les patients parkinsoniens porteurs de la mutation G2019S et chez les non-porteurs. Aussi remarquable est l'absence « d'effet-dose » chez 3 patients nord-africains porteurs de 2 allèles mutés, qui présentent un tableau de maladie de Parkinson idiopathique. Ce résultat a été confirmé dans une étude récente où l'âge de début de la maladie varie

entre 28 et 86 ans chez les porteurs hétérozygotes de la mutation G2019S et entre 30 et 82 ans chez les porteurs homozygotes. Enfin, le phénotype n'est pas plus sévère chez 2 patients porteurs à la fois de la mutation G2019S et de mutations dans le gène de la parkine.

La mutation G2019S joue un rôle important non seulement en Afrique du Nord, mais aussi chez des patients d'origine juive. Une étude rapporte une fréquence élevée de la mutation G2019S chez des parkinsoniens américains d'origine juive ashkénaze : 29,7 % chez des cas familiaux et 13,3 % chez des cas isolés, contre 1 % chez des témoins appariés sur l'origine ethnique. L'ensemble de ces résultats montre que, même en l'absence d'une histoire familiale, probablement en raison d'une pénétrance très faible de l'ordre de 10 % [21], une proportion importante de cas apparemment isolés de maladie de Parkinson résulte d'une mutation dominante du gène *LRRK2*, sans qu'aucune particularité phénotypique ait permis d'anticiper de tels résultats. Ses implications sont importantes en termes de conseil génétique, particulièrement pour les cas sans histoire familiale de maladie de Parkinson. En effet, la détection de cette mutation dominante du gène *LRRK2* implique un risque chez les descendants avec une pénétrance a priori très faible et donc difficilement utilisable pour le conseil génétique.

La protéine LRRK2 appartient à la famille des ROCO, qui sont des Ras-GTPases comprenant de multiples domaines hautement conservés à travers les espèces. Cette protéine est remarquable par la dualité de ses fonctions, car c'est à la fois une GTPase par son domaine Roc (*Ras of complex proteins*) et une kinase par son domaine MAPKKK (*mitogen-activated protein kinases*), ce qui suggère un rôle de cette protéine dans une ou plusieurs voies de signalisation intracellulaire

Formes autosomiques récessives

Parkine (PARK2)

Plusieurs familles avec un syndrome parkinsonien de début précoce, transmis selon le mode autosomique récessif et caractérisé par une dégénérescence de la susbtantia nigra sans corps de Lewy, ont été décrites au Japon. Dans ces familles, une étude de liaison génétique a conduit à cartographier sur le bras long du chromosome 6 un locus appelé PARK2 [22], puis à identifier le gène responsable appelé « *parkine* » (PARK2). Ce gène exprimé d'une façon ubiquitaire code pour une protéine de 465 acides aminés qui a un rôle de E3-ubiquitine ligase, qui s'exerce sur différents substrats dont l'un est une forme O-glycolysée d'α-synucléine. Cette observation importante suggère un lien entre l'absence de corps de Lewy dans les cas parkine où l'α-synucléine ne serait pas ubiquitinylée et la maladie de Parkinson idiopathique, où les corps de Lewy sont formés d'α-synucléine ubiquitinylée.

Cette forme de syndrome parkinsonien est retrouvée sur les cinq continents, avec une grande variété des mutations (réarrangements d'exons ou mutations ponctuelles) dans le gène de la parkine. Ce gène est impliqué dans près de 50 % des formes autosomiques récessives et 15 % des cas isolés avec un début avant l'âge de 45 ans. Dans certaines familles, une hérédité autosomique dominante ou une pseudodominance a été suggérée. La diversité des mutations du gène *parkine* rend le diagnostic moléculaire complexe et nécessite l'utilisation de plusieurs techniques qui limitent son application en routine. Les mutations à l'état hétérozygote pourraient contribuer à la susceptibilité des formes communes. L'association de plusieurs polymorphismes de ce gène a été proposée dans les formes sporadiques. La maladie débute en général précocement, mais des âges de début compris entre l'enfance et près de 70 ans ont été décrits. La maladie débute souvent par une dystonie, mais l'élément le plus frappant chez les patients est une longue évolution, l'absence de démence et la bonne réactivité au traitement. Les patients porteurs de mutations du gène de la parkine ne présentent pas, le plus souvent, de signes spécifiques qui les distingueraient des autres formes de début précoce ; dans certains cas, au contraire, des signes atypiques associés ont été décrits (délire, attaques de panique, phobies). L'évolution de la maladie dans les cas parkine est plus lente que dans la maladie de Parkinson idiopathique.

Pink1 (PARK6)

Le locus PARK6 sur le chromosome 1 (1p35-p36) fut mis en évidence dans une grande famille

sicilienne avec une transmission autosomique récessive [23]. Une étude a conduit à identifier le gène correspondant, appelé *Pink1* (*PTEN-induced kinase 1*) [23]. Le gène donne naissance à une protéine ubiquitaire de 581 acides aminés, localisée dans la mitochondrie. Les mutations modifient l'activité kinasique. Le dysfonctionnement mitochondrial ainsi suggéré a été mis en évidence dans les modèles animaux de drosophiles [24]. Park et al. (2008) ont également montré une perte de neurones dopaminergiques [25]. Les similitudes entre PINK1 et parkine suggèrent que ces protéines protectives interviendraient dans la même voie assurant l'intégrité mitochondriale des neurones dopaminergiques. Cependant, la surexpression de la parkine peut compenser des effets délétères liés à l'absence de PINK1, et l'inverse n'est pas vrai. Les doubles mutants parkine-PINK1 ont des symptômes identiques aux simples mutants. PINK1 agirait en amont de la parkine [24].

Il s'agit d'une forme de début précoce (< 50 ans); l'évolution de la maladie est lente et la sensibilité à la lévodopa est très bonne. Cette forme autosomique récessive à début précoce est moins fréquente que la parkine; cependant, en plus des cas familiaux portant des mutations Pink1, des mutations ont également été trouvées dans quelques cas probablement isolés sans antécédents familiaux de la maladie de Parkinson. D'après les résultats de différentes études, une dizaine de mutations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes composites et un réarrangement exonique du gène ont été détectés dans des populations d'origine géographique différente incluant l'Europe, l'Asie et l'Amérique du Nord.

DJ-1 (PARK7)

Très récemment, une délétion génomique et une mutation ponctuelle (Leu166Pro) du gène *DJ-1* ont été identifiées également comme responsables d'une maladie de Parkinson à début précoce, transmise selon le mode autosomique récessif, respectivement dans des familles hollandaises et italiennes [26]. Par la suite, peu de cas avec des mutations (homozygote ou hétérozygote composite) ont été rapportés [27].

Les mutations à l'état hétérozygote simple pourraient prédisposer au développement de la maladie, certains polymorphismes pouvant moduler le risque de développer une maladie de Parkinson chez la femme. La protéine non mutée de 189 acides aminés est plus largement exprimée que la parkine et l'α-synucléine.

Le phénotype clinique de ces patients est classique des formes de maladie de Parkinson à début précoce, avec une évolution lente de la maladie et une très bonne réponse à la lévodopa; il est proche du phénotype observé chez les patients porteurs de mutations de la parkine. Aucune donnée neuropathologique n'est actuellement disponible. Par ailleurs, la fréquence relative des mutations de ce gène parmi les formes autosomiques récessives reste faible, de l'ordre de 1 % des cas autosomiques récessifs de maladie de Parkinson à début précoce d'origines ethniques différentes. De plus, l'implication du gène *DJ-1* semble pour l'instant restreinte aux formes précoces de la maladie de Parkinson, puisque aucune mutation n'a été identifiée parmi une série de 190 cas idiopathiques autopsiés.

Le gène *DJ-1* est composé de 7 exons et code une protéine ubiquitaire de 189 acides aminés qui interviendrait dans la réponse au stress.

ATP13A2 (PARK9)

Les mutations du gène *ATP13A2* du locus PARK 9 sur le chromosome 1p36 ont été mises en évidence dans des familles de Jordanie et du Chili avec une transmission autosomique récessive du syndrome de Kufor-Rakeb (KRS) [28]. Le KRS est une forme autosomique récessive de maladie de Parkinson atypique à début précoce, associée à une dégénérescence pyramidale et à une démence. Récemment, des mutations différentes ont été décrites chez des patients d'origine italienne et brésilienne avec une maladie de Parkinson plus typique [29,30]. *ATP13A2* code pour une *lysosomal P-type ATPase*, constituée de 1180 acides aminés et 10 domaines transmembranaires. Puisque le mécanisme de dégradation lysosomale initie la macroautophagie des agrégats de *SNCA*, le dysfonctionnement lysosomal causé par des mutations de *ATP13A2* ou de *β-glucocerebrosidase* (GBA), qui sont à l'origine du stockage lysosomal de la maladie de Gaucher, pourrait contribuer à la pathophysiologie du parkinsonisme.

Loci et gènes dont la pertinence reste à élucider

PARK3

Une étude de liaison génétique réalisée dans six familles originaires du Danemark, d'Italie, d'Angleterre et du Nord de l'Allemagne a mis en évidence un locus sur le chromosome 2 (PARK3), en 2p13. Dans ces familles [31], le phénotype est superposable à celui de la maladie de Parkinson idiopathique avec un âge de début moyen de 59 ans, même si dans certaines familles plusieurs patients présentent une démence associée. La transmission est compatible avec un mode autosomique dominant, mais avec une pénétrance réduite, estimée à 40 %. Le gène responsable n'est pas encore identifié.

UCHL1 (PARK5)

En 1998, une substitution Ile93Met fut identifiée dans le gène codant pour UCHL1 (*ubiquitine carboxy terminal hydroxylase*) localisé en 4p14, chez deux germains d'une famille atteints d'une maladie de Parkinson transmise selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète [32]. Ce gène donne naissance à une protéine de 212 acides aminés très abondante dans le cerveau, exprimée dans les neurones de la substance noire et présente dans le corps de Lewy. Elle intervient dans la dégradation de l'α-synucléine par le protéasome. Les altérations d'*UCHL1* ne furent retrouvées dans aucune des familles analysées lors d'études ultérieures. En revanche, l'allèle A d'un polymorphisme O54A (S18Y) est moins fréquent chez les malades. La mutation I93M provoque une baisse de l'activité hydrolase d'environ 50 % par rapport à la protéine sauvage. Sa surexpression chez la souris provoque une perte des neurones dopaminergiques, ces souris transgéniques sont davantage sensibles au MPTR (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) [neurotoxine dopaminergique]. La diminution de l'activité ligase du variant S18Y, en augmentant la quantité d'ubiquitine libre, confère une protection contre le développement de la maladie de Parkinson.

PARK10

Une étude d'agrégation familiale réalisée en Islande a montré l'existence d'une forte composante génétique au sein des patients atteints de la maladie de Parkinson [33]. Une cartographie du génome a alors été effectuée dans 51 familles comprenant au moins deux membres atteints de maladie de Parkinson et a montré une forte liaison (LOD score de 4,9) entre un locus situé sur le chromosome 1, appelé PARK10, et la maladie [34]. Le manque d'information sur les marqueurs utilisés ne permet pas de dire s'il s'agit de la même région que celle identifiée par Destefano et al. [35] auparavant. Cependant, il est possible que ce facteur de susceptibilité non encore identifié soit restreint à la population islandaise.

GIGYF2 (PARK11)

Le locus PARK11 a d'abord été lié à la maladie familiale de Parkinson par des études de liaison des familles d'Amérique du Nord [36], mais le locus n'a pas été confirmé dans la population européenne [37]. Le *Grb10 GYF-interacting protein-2 gene* (*GIGYF2*), situé dans la région chromosomique 2q36-q37, a été signalé par la suite comme un gène PARK11 avec un rôle causal dans des formes familiales de maladie de Parkinson au sein de populations françaises, italiennes et chinoises. Cependant, ces conclusions ont été contredites par des analyses ultérieures [38], laissant ambigu le statut de PARK11 et de son gène candidat.

PARK12

Pankratz et al. ont réalisé en 2002 [39] une étude du génome pour identifier des gènes de susceptibilité pour la maladie de Parkinson dans un échantillon de 203 germains sans mutations de *parkine*, et mis en évidence une liaison au chromosome X (LOD score de 2,7).

Omi/HTRA2 (PARK13)

Les découvertes récentes, chez des patients souffrant de formes héréditaires de la maladie de Parkinson, de mutations dans le gène *Omi/HtrA2* (*high temperature requirement protein A2*) associent directement la mitochondrie à cette maladie [40]. Les souris mutées et le modèle knock-out de l'*Omi/HtrA2* présentent un phénotype parkinsonien. Une mutation de G399S et un facteur de risque (A141S) ont été identifiés [40], mais aucune

association entre la maladie de Parkinson et l'A141S ou le G399S n'a été détectée dans d'autres études. Une nouvelle mutation R404W et des variantes spécifiques dans des régions 50 et 30 de l'*Omi/HtrA2* ont été trouvées dans les patients belges de la maladie de Parkinson [41], élargissant le spectre de mutations aux variantes affectant probablement l'activité transcriptionnale.

La protéine Omi/HtrA2 est, quant à elle, une serine protéase tout d'abord identifiée comme étant l'homologue chez les mammifères des endopeptidases bactériennes HtrA (DegP) et DegS. Tout comme PINK1, Omi/HtrA2 contient une séquence aminoterminale de localisation mitochondriale. Durant l'apoptose, Omi/HtrA2 est libérée de la mitochondrie et se localise dans le cytosol, où elle s'unit aux protéines inhibitrices de l'apoptose (IAP). Cette liaison permet, d'une part, de contrecarrer les effets inhibiteurs des IAP vis-à-vis des caspases, et, d'autre part, d'augmenter l'activité protéolytique d'Omi/HtrA2. Plun-Favreau et al. [42] ont montré que la protéine Omi/HtrA2 interagissait avec PINK1, et que ces deux protéines faisaient partie d'une même voie de signalisation cellulaire. Ainsi, ces auteurs ont démontré que PINK1 induisait la phosphorylation de Omi/Htra2 sur des résidus sérines proches d'acides aminés mutés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, et, d'autre part, que la phosphorylation d'Omi/HtrA2 était très largement atténuée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson induite par des mutations de PINK1. La phosphorylation d'Omi/HtrA2 diminue son activité protéolytique et, de façon surprenante, protège la cellule de stress impliquant la mitochondrie.

La preuve génétique que l'*Omi/Htra2* cause une forme monogénique de la maladie de Parkinson manque à ce jour.

PLA2G6 (PARK14)

Paisan-Ruiz et al. [43] décrivent trois patients présentant une dystonie-parkinsonisme de début rapide associée à des signes pyramidaux, des troubles psychiatriques et cognitifs et une atrophie cérébrale et du cervelet. Les chercheurs ont identifié des mutations homozygotes du gène *PLA2G6* chez les trois patients. Des mutations de ce gène avaient préalablement été associées à deux syndromes neurodégénératifs : la neurodégénérescence avec accumulation de fer dans le cerveau et la dystrophie neuroaxonale infantile. Ce nouveau phénotype se distingue par l'absence d'accumulation de fer dans le cerveau.

FBXO7 (PARK15)

Récemment, un nouveau gène (*FBXO7*) caractérisé par l'association de symptômes extrapyramidaux et pyramidaux a été identifié sur le chromosome 22 [44]. La famille originale venait d'Iran. Par la suite, deux familles caucasiennes ont également été identifiées. Le phénotype est caractérisé par une dystonie débutant à l'enfance. Cependant, certains des patients ont développé un parkinsonisme akinétorigide, sensible au traitement dopaminergique, ainsi que des dyskinésies. Dans la troisième décennie, tous les membres de la famille ont développé une paraparésie spastique des membres inférieurs. Un examen par TESP (FP-CIT) a indiqué des déficits présynaptiques de la dopamine sur la voie nigrostriatale très importants et l'évaluation utilisant la stimulation magnétique transcrânienne a montré un temps cortical anormal de conduction motrice. De façon générale, ce syndrome est encore mal connu.

PARK16

Très récemment, une équipe japonaise a mis en évidence par une étude génomique d'association un nouveau locus (1q32) susceptible d'être lié avec la maladie de Parkinson familiale. Dans la même étude, un second nouveau locus (BST1) probablement lié à la maladie de Parkinson a été rapporté [45].

Autres gènes associés à la maladie de Parkinson, facteurs de susceptibilité

Les gènes de PARK peuvent héberger des mutations moins graves qui ne causent pas intrinsèquement la maladie, mais augmentent simplement le risque. Par exemple, ceci semble, comme cela a déjà été décrit, être le cas pour des mutations du gène *LRRK2*.

Des mutations à l'état hétérozygote de la GBA, impliquée dans la GD à l'état homozygote, constituent un risque pour la maladie de Parkinson familial et sporadique [46]. Les données courantes suggèrent que ces mutations puissent constituer un facteur causal important avec un risque relatif de 5,4 à travers les populations. Située à 1q21, la GBA code une protéine lysosomale qui fend la liaison de β-glucosidique du glycosylcéramide. En outre, des études diverses ont montré que des variants dans un grand nombre d'autre gènes classés ailleurs que dans l'énumération PARK ont été associés au risque accru de développer la maladie de Parkinson. Le nombre de ces gènes est trop important pour les traiter individuellement dans ce chapitre.

Le nombre de gènes dont les mutations augmentent ou parfois diminuent le risque (par exemple *UCHL1*) de développer la maladie de Parkinson est en expansion. Cependant, il est possible de grouper les gènes impliqués. Plusieurs sont importants pour la fonction de la mitochondrie, dont on suppose qu'ils participent aux mêmes voies métaboliques. D'autres gènes jouent un rôle dans la désintoxication et/ou la protection contre le stress oxydatif. Pourtant, d'autres gènes sont impliqués dans la dégradation des protéines ou des fonctions protéasomiques ou fonctionnelles. Il est frappant qu'aucun des gènes impliqués jusqu'ici ne soit spécifiquement exprimé dans des neurones dopaminergiques. Au lieu de cela, plusieurs d'entre eux ont plutôt une fonction neuronale ou cellulaire générale à l'intérieur et à l'extérieur du cerveau, suggérant que les neurones dopaminergiques sont plus susceptibles au stress que d'autres neurones, et, du même coup, expliquant pourquoi beaucoup d'autres systèmes neuronaux sont par la suite endommagés dans la maladie de Parkinson. Il semble clair, d'un point de vue étiologique, que la maladie de Parkinson correspond à la définition de plusieurs types différents de maladies neurodégénératives.

Les résultats des études dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont déjà révélé une grande hétérogénéité génétique de cette affection, et il reste de nombreuses formes monogéniques dont les bases moléculaires sont inconnues actuellement. Les gènes identifiés ont fourni des informations intéressantes qui dépassent le cadre de l'entité génétique correspondante, mais éclairent aussi certains mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson idiopathique. Ainsi, le rôle de l'α-synucléine dans la formation des corps de Lewy et l'implication de la voie de dégradation ubiquitine-protéasome dans la maladie de Parkinson sont soulignés. À côté des formes monogéniques rares, des facteurs de susceptibilité génétiques sont certainement impliqués dans la majorité des cas de maladie de Parkinson idiopathique, mais leur nature reste inconnue.

Bibliographie

[1] De Michele G, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease : a case-control study in southern Italy. Mov Disord 1996 ; 11 : 17–23.

[2] Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. Neurology 1983 ; 33 : 815–24.

[3] Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins : an etiologic study. JAMA 1999 ; 281 : 341–6.

[4] Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. Neurology 1992 ; 42 : 1894–900.

[5] Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease : a New England-based case control study. Am J Med Genet 1999 ; 88 : 742–9.

[6] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997 ; 276 : 2045–7.

[7] Ki CS, Stavrou EF, Davanos N, et al. The Ala53Thr mutation in the alpha-synuclein gene in a Korean family with Parkinson disease. Clin Genet 2007 ; 71 (5) : 471–3.

[8] Krüger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 1998 ; 18 : 106–8.

[9] Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol 2004 ; 55 : 164–73.

[10] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997 ; 388 : 839–40.

[11] Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science 2003 ; 302 : 841.

[12] Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Alpha-synuclein gene duplication is responsible for familial Parkinson's disease. Lancet 2004 ; 364 : 1169–71.

[13] Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. Lancet 2004 ; 364 : 1105–7.

[14] Westerlund M, Belin AC, Anvret A, et al. Cerebellar alpha-synuclein levels are decreased in Parkinson's disease and do not correlate with SNCA polymorphisms associated with disease in a Swedish material. FASEB J 2008 ; 22 : 3509–14.

[15] Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, et al. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. Am J Hum Genet 2005 ; 77 : 685–93.

[16] Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron 2004 ; 44 : 601–7.

[17] Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. Neuron 2004 ; 44 : 595–600.

[18] Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, et al. The G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. Ann Neurol 2005 ; 58 : 784–7.

[19] Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism : evidence of a common founder across European populations. Am J Hum Genet 2005 ; 76 : 672–80.

[20] Pirkevi C, Lesage S, Condroyer C, et al. A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. Neurogenetics 2009 ; 10 : 271–3.

[21] Troiano AR, Elbaz A, Lohmann E, et al. Low disease risk in relatives of North African LRRK2 Parkinson disease patients. Neurology 2010 ; [sous presse].

[22] Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, et al. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). Genomics 1998 ; 49 : 143–6.

[23] Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. Am J Hum Genet 2001 ; 68 : 895–900.

[24] Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al. Drosophila PINK1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. Nature 2006 ; 441 : 1162–6.

[25] Park J, Lee G, Chung J. The PINK1-Parkin pathway is involved in the regulation of mitochondrial remodeling process. Biochem Biophys Res Commun 2009 ; 378 : 518–23.

[26] Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. Science 2003 ; 299 : 256–9.

[27] Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science 2004 ; 304 : 1158–60.

[28] Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. J Med Genet 2001 ; 38 : 680–2.

[29] Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. Nat Genet 2006 ; 38 : 1184–91.

[30] Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. Neurology 2007 ; 68 : 1557–62.

[31] Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. Nat Genet 1998 ; 18 : 262–5.

[32] Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 1998 ; 395 : 451–2.

[33] Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1765–70.

[34] Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. Ann Neurol 2002 ; 52 : 549–55.

[35] DeStefano AL, Golbe LI, Mark MH, et al. Genome-wide scan for Parkinson's disease : the GenePD Study. Neurology 2001 ; 57 : 1124–6.

[36] Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, et al. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36–37. Am J Hum Genet 2003 ; 72 : 1053–7.

[37] Prestel J, Sharma M, Leitner P, et al. PARK11 is not linked with Parkinson's disease in European families. Eur J Hum Genet 2005 ; 13 : 193–7.

[38] Lesage S, Condroyer C, Lohman E, et al. Follow-up study of the GIGYF2 gene in French families with Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2010 [sous presse].

[39] Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, et al. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. Am J Hum Genet 2002 ; 71 : 124–35.

[40] Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. Hum Molec Genet 2005 ; 14 : 2099–111.

[41] Bogaerts V, Nuytemans K, Reumers J, et al. Genetic variability in the mitochondrial serine protease HTRA2 contributes to risk for Parkinson disease. Hum Mutat 2008 ; 29 : 832–40.

[42] Plun-Favreau H, Gandhi S, Wood-Kaczmar A, et al. What have PINK1 and HtrA2 genes told us about the role of mitochondria in Parkinson's disease ? Ann N Y Acad Sci 2008 ; 1147 : 30–6.

[43] Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. Ann Neurol 2009 ; 65 : 19–23.

[44] Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. Neurology 2009 ; 20 (72) : 240–5.

[45] Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. Nat Genet 2009 ; 41 : 1303–7.

[46] Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1651–61.

Physiopathologie : organisation des ganglions de la base

Chapitre 4

F. Viallet

Consacrée par l'usage à l'heure actuelle, la dénomination de « ganglions de la base » a été initialement proposée par Meynert en 1874 dans le contexte d'une hypothèse anatomique qui s'est ultérieurement révélée en partie inexacte [1]. Pour Meynert, en effet, les connexions de la corticalité cérébrale avec la périphérie du corps étaient indirectes et s'effectuaient par l'intermédiaire de trois systèmes de fibres de projection (fibres de 1er, 2e et 3e ordres) et de deux relais ganglionnaires : par les ganglions de la base du cerveau d'une part, représentés par les corps optostriés (striatum, pallidum, thalamus), et d'autre part par la substance grise du tronc cérébral et médullaire. L'écorce cérébrale était reliée aux ganglions de la base par le système de projections de 1er ordre dont les fibres leur constituaient une véritable couronne rayonnante en les abordant par leur face supéro-externe ou pôle central. De leur face tournée vers le tronc cérébral ou pôle périphérique, les ganglions de la base étaient supposés émettre le système de projection de 2e ordre unissant ces ganglions à la substance grise du tronc cérébral et médullaire d'où partait ensuite le système de projection de 3e ordre constitué par les nerfs périphériques crâniens et rachidiens.

Après avoir réfuté la description de Meynert sur la base de résultats expérimentaux faisant état de lésions corticales suivies d'atrophie de certaines régions du tronc cérébral et suggérant, au moins pour la voie motrice, l'existence d'une projection corticospinale directe, Déjerine, en 1901, a repris la dénomination de ganglions infracorticaux regroupant le corps strié (noyau caudé, putamen et pallidum), la couche optique (thalamus) et la région sous-optique (noyau sous-thalamique et substance noire).

Foix et Nicolesco, en 1925, se sont placés dans une conception identique, en substituant toutefois le terme de noyaux gris centraux à celui de ganglions de la base : cette conception macroscopique reste globalement valable actuellement [2], avec toutefois quelques nuances puisque les ganglions de la base, en tant que masses nucléaires sous-corticales dérivées du télencéphale, sont réputés regrouper le corps strié (noyau caudé, putamen, pallidum) et le complexe amygdalien ; fonctionnellement, le corps strié est relié de façon étroite à deux noyaux du tronc cérébral (substance noire et noyau sous-thalamique). Les nuances sont d'une part l'exclusion du thalamus et d'autre part l'inclusion du complexe amygdalien.

Les ganglions de la base se composent donc d'un ensemble de structures sous-corticales comprenant le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) et ventral (noyau accumbens) et les groupes cellulaires qui lui sont fonctionnellement associés [3] : globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi), pallidum ventral avec segments latéral (PVl) et médian (PVm), noyau sous-thalamique, substance noire avec pars reticulata (SNr) et compacta (SNc) complétées par les aires tegmentale ventrale (ATV) et rétrorubrale (ARR), noyau pédonculopontin (NPP) avec pars dissipata et compacta, et enfin complexe central du thalamus incluant centre médian (CM) et noyau parafasciculaire (Pf).

La complexité extrême de l'organisation structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base était pressentie de longue date, comme en a témoigné

Wilson, qui les qualifiait au début du xxe siècle de « fondations obscures du cerveau ». Les corrélations anatomocliniques chez l'homme et les données expérimentales à partir de modèles lésionnels chez l'animal ont d'abord conduit à privilégier le rôle des ganglions de la base dans le contrôle des fonctions motrices [1,4]. Ultérieurement, les connaissances acquises sur les dimensions multiples (cognitives, affectivoémotionnelles, motivationnelles) des comportements moteurs, en parallèle avec les progrès des niveaux d'analyse en neurobiologie, ont permis d'intégrer les notions d'apprentissage et d'adaptation à l'environnement.

Le premier modèle structurel et fonctionnel soumis à l'épreuve des faits expérimentaux et cliniques, dès la fin des années 1980 [5,6], comportait deux voies striato-pallido-nigrales (directe et indirecte) de transmission « verticale » et un système régulateur « transversal » correspondant à l'entrée dopaminergique. La multidimensionnalité était intégrée avec la notion de ségrégation fonctionnelle entre circuits moteurs, cognitifs et limbiques, l'apprentissage et l'adaptation étant assurés par la régulation dopaminergique au niveau de l'entrée corticostriatale. Le principe de réalité a très rapidement conduit à souligner les insuffisances de ce modèle physiopathologique et à faire émerger des propositions alternatives partielles [7] ou plus globales [8], dont l'objectif est de mieux intégrer dans le rôle de régulateurs internes du système des structures comme le GPe et le noyau sous-thalamique (elles-mêmes placées sous contrôle dopaminergique), auxquelles sont adjoints le complexe thalamique CM/Pf et le NPP. De plus, ces modèles alternatifs apportent une vision plus précise des notions de focalisation temporelle par l'ajout conceptuel d'une part [3] d'une voie cortico-pallido-nigrale transsubthalamique (dite hyperdirecte), et d'autre part de focalisation spatiale [9] sur la base du concept d'inhibition latérale. La régulation dopaminergique est conçue de façon beaucoup plus diffuse sur l'ensemble du système avec à la fois une fonction « tonique » de stabilisation et une fonction « phasique » plus événementielle et adaptative. Dans sa démarche critique d'approfondissement et de réactualisation, le lecteur pourra se baser sur une revue synthétique consacrée aux « sept problèmes des ganglions de la base » [10].

La maladie de Parkinson reste considérée, au regard du fonctionnement des ganglions de la base, comme le modèle le plus représentatif de la dénervation dopaminergique, et contribue encore largement à ce titre, malgré la notion maintenant établie de lésions non dopaminergiques pouvant émailler son évolution, à la compréhension du système.

Organisation structurelle des ganglions de la base

Avec une apparence macroscopique suggérant une forme d'entonnoir, le système des ganglions de la base semble organisé pour une convergence de l'information de son pôle d'entrée corticostriatal vers son pôle de sortie pallidonigral. Toutefois, l'anatomie fine et l'électrophysiologie ont démontré une organisation modulaire de cette convergence préservant au sein du système une ségrégation fonctionnelle précise et adaptative.

Aspects macroscopiques

À l'entrée du système, le striatum dorsal d'origine télencéphalique comprend le noyau caudé et le putamen auxquels il faut adjoindre le striatum ventral (ou noyau accumbens), lui-même organisé en deux régions, le « *core* » et le « *shell* » [3]. Le noyau caudé, qui suit la rotation de la vésicule télencéphalique, comporte une tête volumineuse, lovée dans la concavité du ventricule latéral dans sa partie frontale, laquelle se prolonge par un corps et une queue vers les régions pariétale et temporale. Le putamen reste localisé à la jonction télencéphale-diencéphale et constitue, avec les deux segments concentriques du pallidum (externe [GPe] et interne [GPi]), le noyau lenticulaire, en forme de triangle sur les coupes frontales et de virgule sur les coupes horizontales [2]. La cartographie tridimensionnelle assistée par ordinateur (figure 4.1) montre que le volume du striatum est 12 fois plus grand que celui du GPe, 20 fois plus grand que ceux du GPi et de la SNr et 60 fois plus grand que celui du noyau sous-thalamique [2].

Populations neuronales [2]

Dans le striatum, la population majoritaire est constituée à plus de 90 % par les neurones épineux de taille moyenne (« *medium-spiny* ») dont les den-

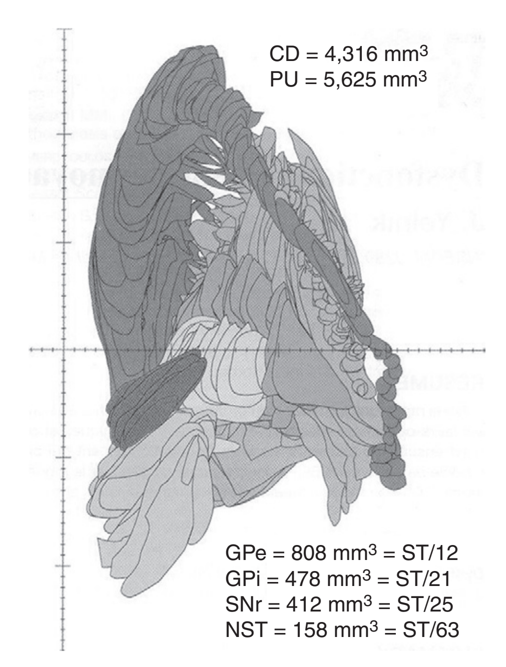


Figure 4.1. Aspects macroscopiques des ganglions de la base chez l'homme en vue postérieure après cartographie informatisée.
Les axes horizontal et vertical sont gradués en millimètres et orientés selon la ligne commissure antérieure-commissure postérieure (noyau caudé [CD] en bleu foncé, putamen [PU] en bleu clair, pallidum externe [GPe] en vert foncé, pallidum interne [GPi] en vert clair, noyau subthalamique [NST] en rouge, substance noire pars reticulata [SNr] en jaune).
ST : volume du striatum (CD + PU).
D'après Yelnik [2].
NB : cette figure est reproduite en couleur en fin d'ouvrage ; voir page 229.

drites, en arborisation sphérique de 200 à 300 µm, sont couvertes d'épines et dont l'axone de projection vers le GPe, le GPi et la SNr comporte une arborisation collatérale très dense qui contacte d'autres neurones épineux voisins. Ces neurones épineux sont GABAergiques et contiennent aussi des neuropeptides colocalisés (substance P et dynorphine d'une part, enképhaline d'autre part), ce qui participe à leur différenciation en deux sous-populations de neurones de projection. Les afférences corticales glutamatergiques qui font synapse sur la tête des épines dendritiques sont contrôlées par les autres afférences (notamment dopaminergiques de la SNc, glutamatergiques du complexe CM/Pf du thalamus, ainsi que celles des autres neurones striataux), qui font synapse en aval sur le pédicule des épines ou sur le tronc dendritique [11].

Les autres neurones striataux comprennent des petits interneurones GABAergiques avec un rôle inhibiteur local, des gros neurones cholinergiques présentant une activité tonique avec un rôle essentiel dans l'apprentissage (TAN ou « *tonically active neurons* ») et d'autres neurones leptodendritiques dont le rôle est encore méconnu [2].

Les neurones pallidaux (GPe, GPi) et nigraux (SNr) ont des dendrites très longues, lisses et peu ramifiées, dont l'arborisation est en forme de disque aplati (neurones pallidaux) ou de cône plus ramassé (neurones nigraux), orientée perpendiculairement à la projection striatale. Leurs boutons synaptiques dendritiques reçoivent à 90 % les afférences striatales inhibitrices, le reste provenant du noyau sous-thalamique et du NPP avec un contrôle dopaminergique. Ces neurones sont eux-mêmes GABAergiques et inhibiteurs sur leurs cibles de projection (thalamus et NPP).

Les neurones du noyau sous-thalamique sont homogènes, avec une arborisation dendritique comportant de rares épines et de dimension intermédiaire : ils reçoivent des afférences corticales mais aussi en provenance du GPe, du complexe CM/Pf du thalamus et du NPP, avec également un contrôle dopaminergique. Ces neurones sont glutamatergiques et excitateurs sur leurs cibles de projection (GPe, GPi et SNr).

Connexions [2,3]

Le caractère globalement unidirectionnel des connexions du système des ganglions de la base avec les autres structures cérébrales suggère fortement l'existence d'une polarité fonctionnelle (figure 4.2) avec des pôles d'entrée et de sortie et des niveaux intermédiaires (relais de transmission ou circuits de régulation interne).

Le pôle d'entrée est représenté par le striatum et le noyau sous-thalamique. Le striatum (noyau caudé, putamen et noyau accumbens) reçoit une innervation massive de l'ensemble du cortex cérébral, du thalamus intralaminaire, de l'hippocampe et de l'amygdale [12]. Les informations du pôle d'entrée sont plus limitées pour le noyau sous-thalamique, restreintes au cortex frontal, au noyau Pf du thalamus et au NPP. L'ensemble des afférences corticales et thalamiques du striatum et du noyau sous-thalamique à l'entrée du système est glutamatergique de nature excitatrice, tandis

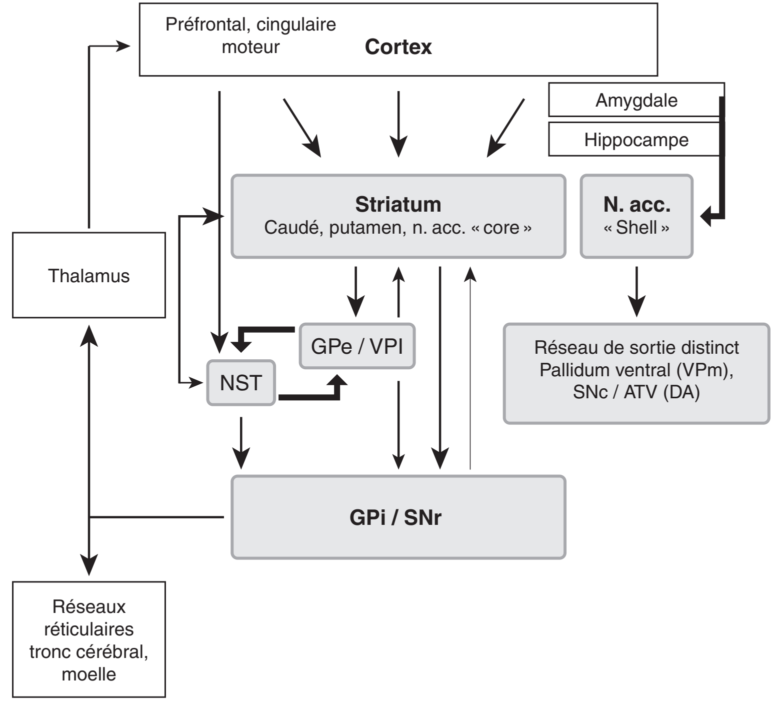


Figure 4.2. Plan d'organisation général des ganglions de la base : relations entrée-sortie et polarité fonctionnelle du réseau.
ATV : aire tegmentale ventrale ; DA : dopamine ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; N. Acc : noyau accumbens ; NST : noyau subthalamique ; SNc : substance noire compacta ; SNr : substance noire reticulata ; VPl : segment latéral du pallidum ventral ; VPm : segment médian du pallidum ventral.
Les flèches plus épaisses sont destinées à mettre en exergue d'une part le circuit de régulation interne formé par la relation réciproque GPe-NST et d'autre part l'entrée privilégiée amygdalohippocampique sur le N. Acc.
D'après Deniau [3].

que les afférences provenant du NPP sont glutamatergiques et cholinergiques.

Le pôle de sortie est constitué du GPi, de la SNr et du PVm. La SNr et le GPi reçoivent des projections issues de l'ensemble du striatum (à l'exception du « *shell* » du noyau accumbens), du noyau sous-thalamique, du GPe et du PVl : ces deux structures de sortie projettent vers les cortex sensorimoteur, préfrontal et cingulaire (via les relais thalamiques) et vers le tronc cérébral (tegmentum mésencéphalique, colliculi et NPP). Le PVm assure la transmission des informations venant du « *shell* » du noyau accumbens vers le thalamus dorsomédian, le système dopaminergique mésencéphalique et l'hypothalamus.

Les niveaux dits intermédiaires entre les pôles d'entrée et de sortie participent au traitement dynamique des informations en tenant un rôle de relais de transmission et/ou de régulateur interne. Les connexions entre les niveaux d'entrée et de sortie des ganglions de la base suggèrent l'existence de trois principaux circuits de traitement de l'information, un circuit transstriatal direct et deux circuits transsubthalamiques direct et indirect [13] : la réalité fonctionnelle de ces trois circuits de transmission a été établie sur la base des réponses électrophysiologiques obtenues après stimulation corticale (chez le rongeur et chez le primate) au niveau des neurones du GPi et de la SNr. Ces réponses comportent une activation à courte latence suivie d'une inhibition puis d'une activation tardive selon une séquence triphasique (figure 4.3) correspondant aux transmissions successives des circuits transsubthalamique direct (voie hyperdirecte), transstriatal (voie directe) et transsubthalamique indirect (voie indirecte, trans-striato-pallido-subthalamique).

Le circuit transstriatal direct peut être considéré comme le cœur du système des ganglions de la

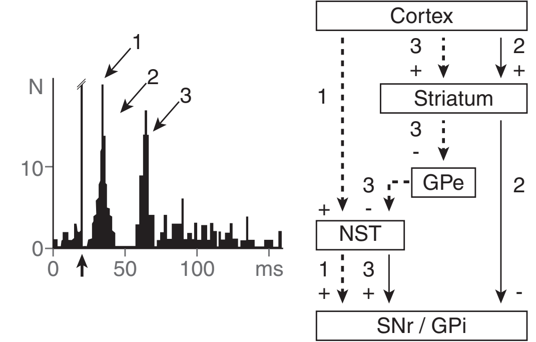


Figure 4.3. Illustration de la focalisation temporelle de l'information au sein du système des ganglions de la base.
À gauche, péristimulus histogramme illustrant la réponse triphasique d'un neurone de la substance noire reticulata (SNr) évoquée par stimulation du cortex cérébral (tête de flèche). À droite, représentation schématique des voies impliquées : la décharge précoce (1) résulte de l'activation du circuit transsubthalamique direct (voie hyperdirecte), tandis que la période d'inhibition (2) reflète la mise en jeu du circuit transstriatal direct et l'excitation tardive (3) est transmise par la voie striato-pallido-subthalamique indirecte.
D'après Deniau [3].

base. Son influence inhibitrice sur les neurones GABAergiques (eux-mêmes inhibiteurs) de la SNr et du GPi lui confère un rôle de désinhibition des structures cibles [14]. Son organisation préserve l'architecture modulaire de la projection corticostriatale sous la forme d'une mosaïque fonctionnelle striatale, laquelle se prolonge au niveau de la SNr présentant elle-même une structure lamellaire en « pelure d'oignon » [15] connectant chaque secteur de la mosaïque striatale à une population distincte de neurones de sortie. Cette ségrégation fonctionnelle au sein du système, qui constitue une extension du concept général de « somatotopie », doit coexister avec l'autre notion de convergence sous-tendue par la réalité anatomique des arborisations dendritiques étendues des neurones de sortie, intégrant ainsi des informations provenant d'un grand nombre de neurones striataux [2].

Les deux circuits transsubthalamiques (direct et indirect striato-pallido-subthalamique) exercent une influence excitatrice sur la sortie des ganglions de la base, ce qui correspond à un renforcement de l'inhibition GABAergique sur les structures cibles, s'opposant ainsi à la désinhibition exercée par le circuit transstriatal direct. La figure 4.3 illustre la séquence des événements évoqués dans les neurones de la SNr et du GPi par une stimulation corticale, montrant que les effets excitateurs d'origine transsubthalamique (précoce et tardif) encadrent l'inhibition d'origine transstriatale et contrôlent ainsi sa durée, ce qui assure la mise en forme temporelle du signal désinhibiteur striatal [16].

La mise en forme spatiale du signal désinhibiteur striatal repose plutôt sur un mécanisme d'inhibition latérale (« *surround inhibition* ») qui dépend lui-même de l'organisation des connexions entre modules striataux comportant des circuits d'inhibition collatérale (figure 4.4) selon le modèle proposé par Mink [9]. Un tel modèle illustre, en effet, la focalisation spatiale du signal sélectionné, l'inhibition latérale permettant d'atténuer les signaux adjacents « non désirés » au niveau des cibles thalamocorticales et mésencéphaliques.

La régulation interne du système des ganglions de la base est assurée par des boucles fonctionnelles faisant intervenir le GPe et le noyau sous-thalamique d'une part [3] et le complexe thalamique CM/Pf d'autre part [8,17]. Quatre circuits régulateurs ont été décrits : le circuit noyau sous-thalamique-GPe-noyau sous-thalamique constituant une boucle « d'autostabilisation » [18] ; le circuit GPe-noyau sous-thalamique-GPi de renforcement à la fois inhibiteur et excitateur [19] ; les circuits CM/Pf-striatum-GPi-CM/Pf et CM/Pf-noyau sous-thalamique-GPi-CM/Pf comme boucles de rétrocontrôle respectivement positive et négative [8,17].

Organisation fonctionnelle des ganglions de la base

La circuiterie du système des ganglions de la base a été décrite à partir des données morphologiques, l'électrophysiologie confirmant la réalité des voies anatomiques, en en précisant le rôle fonctionnel. Selon le modèle « classique », en partie complété par les informations plus récentes (voir plus haut), la voie directe (transstriatale) focalise, par le mécanisme d'une désinhibition, la commande sélectionnée (« désirée ») à l'entrée corticostriatale (figure 4.5). Les voies transsubthalamiques (hyperdirecte et indirecte) contribuent à renforcer le phénomène de focalisation spatiotemporelle

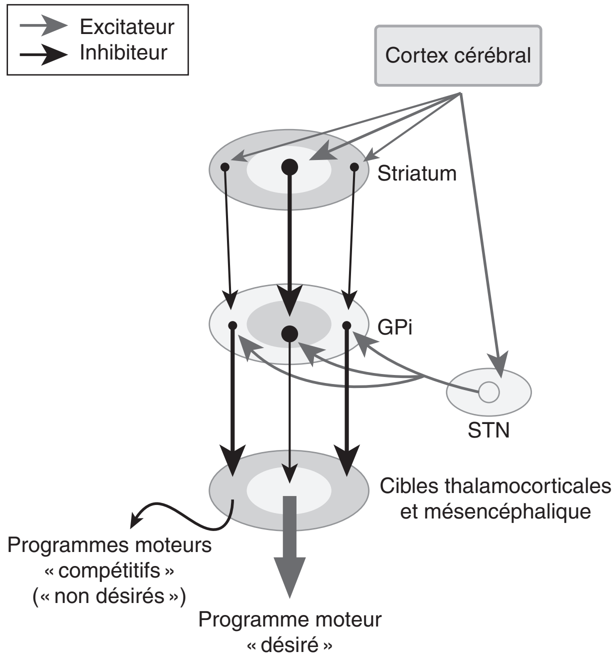


Figure 4.4. Illustration de la focalisation spatiale de l'information au sein du système des ganglions de la base.
D'après Mink [9].

en atténuant les signaux adjacents (« compétitifs » et donc « non désirés ») au niveau des cibles effectrices thalamocorticales et du mésencéphale [9] par un mécanisme « d'inhibition latérale » (figure 4.4). Le fonctionnement de ce modèle « classique » repose sur la stricte différenciation de l'afférence dopaminergique nigrostriée qui comporterait d'une part une action excitatrice médiée par des récepteurs de type D_1 sur les neurones de la voie directe transstriatale et d'autre part une action inhibitrice transmise via des récepteurs de type D_2 sur les neurones de la voie indirecte (striato-pallido-subthalamique). Or, il a été démontré que les récepteurs D_1 et D_2 pouvaient être colocalisés sur les mêmes neurones striataux dans une proportion importante [20,21], que l'innervation dopaminergique ne se limitait pas à la projection nigrostriatale [22] mais comportait des projections extrastriatales (notamment vers le GPe, le GPi et le noyau sous-thalamique, ainsi que sur la SNr par libération dendritique), et enfin qu'il existait des neurones dopaminergiques striataux intrinsèques dont la densité augmente en cas de dénervation dopaminergique [23].

Par ailleurs, des études métaboliques (activité de la sous-unité 1 de la cytochrome oxydase, bien corrélée avec le niveau d'activité neuronale) ont mis en évidence l'absence de réduction de cette activité au niveau du GPe après lésion dopaminergique (en dépit des prévisions du modèle classique en cas de dénervation dopaminergique) : ce résultat a été attribué à une augmentation de l'influence excitatrice du noyau sous-thalamique [7], elle-même consécutive, indépendamment d'une réduction d'inhibition par le GPe (de toute façon remise en question), notamment à des entrées excitatrices accrues en provenance du NPP et du CM/Pf [24]. Finalement, au-delà de ces observations mettant en lumière certaines insuffisances du modèle « classique », la difficulté la plus importante à surmonter pour s'approcher de la réalité physiopathologique réside dans l'appréhension de la dynamique spatiotemporelle du traitement de l'information au sein du système des ganglions de la base. Cette appréhension de la dynamique devrait pouvoir intégrer les changements d'état du système en fonction du contexte général et d'événements signifiants, ce qui appelle impli-

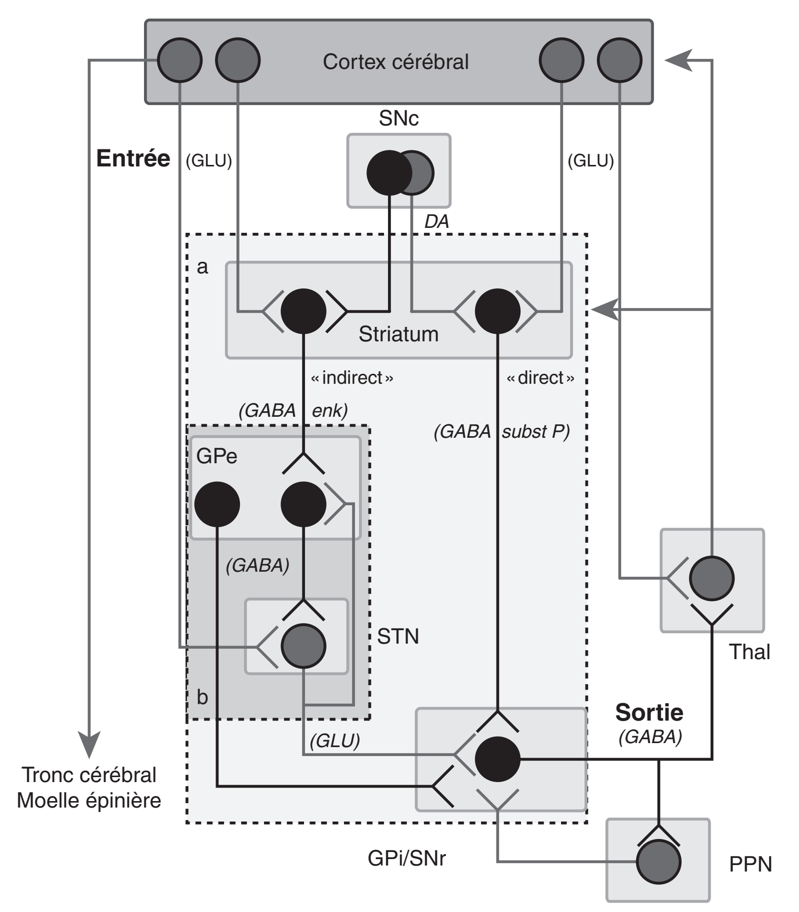


Figure 4.5. Diagramme schématique de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base.
DA : dopamine ; Enk : enképhaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamate ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; NPP : noyau pédonculopontin ; SNc : substance noire compacta ; SNr : substance noire reticulata ; STN : noyau subthalamique ; Subst. P : substance P ; Thal : thalamus ; en rouge foncé : liaison inhibitrice ; en rosé : liaison excitatrice ; a : ensemble striopallidonigral (« cœur » des ganglions de la base) ; b : sous-ensemble GPe-STN.
D'après Viallet [52].

citement à considérer plus précisément d'une part le rôle-clé de l'innervation dopaminergique dans la régulation « en ligne » du système et dans son adaptation par la motivation et l'apprentissage [25], et d'autre part la nature de l'information véhiculée sous la forme des rythmes de décharge des neurones et des ensembles neuronaux à l'aide d'enregistrements multisites simultanés en analysant l'évolution de leurs relations de cohérence [26]. Une telle démarche vise à promouvoir la substitution des modèles figés du type « boîtes et flèches » par des représentations « animées » plus aptes à une modélisation à la fois dynamique et non linéaire [27], dont certaines revues récentes se sont fait l'écho en soulignant la plasticité fonctionnelle au sein des ganglions de la base [28,29] et la possibilité de leur approche expérimentale par l'étude de l'expression de protéines sensibles à la stimulation optique [30,31].

Rôle de l'innervation dopaminergique

Au niveau du mésencéphale, à la source de l'innervation dopaminergique du système des ganglions de la base, l'organisation anatomique de la

population des neurones de la SNc (A9) a été revisitée en définissant, au sein d'une « matrice » riche en calbindine, une répartition inhomogène des neurones marqués par la tyrosine-hydroxylase qui sont soit répartis dans la « matrice », soit regroupés dans cinq régions pauvres en calbindine appelées « nigrosomes » [32] : toutefois, la signification fonctionnelle de cette organisation anatomique reste à élucider. En dehors de la SNc, une telle répartition inhomogène des neurones GABAergiques avait été décrite par Graybiel et Ragsdale en 1978 au sein du striatum, sur la base d'un marquage histochimique différenciant la matrice striatale riche en acétylcholinestérase (et en calbindine) et des striosomes eux-mêmes pauvrement marqués [33].

La matrice elle-même n'est pas un compartiment homogène, étant constituée de groupes cellulaires appelés « matrisomes » pouvant correspondre à des modules striataux fonctionnels, activés par des entrées corticales d'origines multiples mais fonctionnellement cohérentes et transmettant des informations spécifiques aux structures de sortie des ganglions de la base. L'activité des matrisomes est placée sous le contrôle des interneurones striataux GABAergiques et cholinergiques [17]. Les interneurones GABAergiques situés à la périphérie des matrisomes contribuent à maintenir un tonus inhibiteur, ne laissant passer que des influx corticaux puissants et convergents : ils renforcent ainsi la sélectivité de l'activation des modules striataux. Les interneurones cholinergiques situés à proximité des striosomes sont placés sous le contrôle de l'innervation dopaminergique : leur activité spontanée tonique (TAN) s'interrompt en réponse à un stimulus conditionnant ou à l'attente d'un événement signifiant [34,35]. Cette sensibilité des TAN à l'influence dopaminergique, renforcée par leur proximité des striosomes recevant eux-mêmes du cortex limbique et de l'amygdale des informations modulées par une projection dopaminergique proprement striosomale (effet permissif), leur confère un rôle privilégié dans la coordination temporelle des modules striataux impliqués dans l'apprentissage de réponses comportementales à des stimuli environnementaux [36,37].

Ainsi, les neurones dopaminergiques assurent un rôle clé dans le fonctionnement dynamique du système des ganglions de la base. Ce rôle repose sur la détection de la différence entre un événement prévu et la réalité [38] : cette détection de la « nouveauté » ou d'un événement signifiant (considéré comme motivant) entraîne une libération phasique de dopamine qui intervient comme un agent d'apprentissage dont l'objectif est de renforcer et ensuite de stabiliser, par le jeu d'efficacités synaptiques accrues (potentiation à long terme) ou réduites (dépression à long terme) selon les règles de Hebb, la transmission d'une information adaptée au contexte et aux événements signifiants, selon le modèle dit de l'opérateur-arbitre [27,39]. En complémentarité avec ce modèle d'apprentissage, l'hypothèse d'un modèle dynamique non linéaire associe le rôle de renforcement adapté de la réduction dimensionnelle de l'information au travers du système des ganglions de la base, spécifiquement dévolu à l'influence tonique continue à basse fréquence des neurones dopaminergiques [40] et à l'action stabilisante des circuits de régulation interne impliquant notamment le noyau sous-thalamique et le CM/Pf en vue du maintien de l'ensemble du système en état de disponibilité pour l'action [8].

En situation pathologique et notamment au cours de la maladie de Parkinson, la dénervation dopaminergique peut être responsable non seulement d'une altération des processus d'apprentissage par insuffisance de la libération phasique de dopamine, mais aussi de perturbations de l'état de disponibilité du système de contrôle « en ligne » du mouvement par dégradation de l'influence tonique des neurones dopaminergiques : ces dernières perturbations, plus aisées à analyser en électrophysiologie en raison de leur caractère « continu », pourraient correspondre à l'augmentation de fréquence de l'activité neuronale et à son organisation en bouffées plus ou moins rythmiques au niveau des structures de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr) décrites par Wichmann et DeLong en 1996.

Apport de l'analyse des rythmes neuronaux

L'analyse des rythmes neuronaux dans les structures des ganglions de la base en physiologie animale a depuis longtemps contribué à l'émergence des modèles fonctionnels, qu'il s'agisse des activités spontanées ou de celles en relation avec un

mouvement. Au-delà des enregistrements unitaires intracellulaires ou de petits ensembles neuronaux, une électrophysiologie plus globale approchant plusieurs structures de façon simultanée s'est progressivement développée avec la mise en place d'outils de traitement automatique du signal facilitant la recherche de relation de cohérence [26] chez l'animal normal ou après lésion dopaminergique. Une autre approche complémentaire s'est également développée à partir de l'analyse des rythmes corticaux, visant à mettre en évidence les corrélations avec l'activité musculaire et les activités recueillies au sein des structures des ganglions de la base au repos et au cours des mouvements chez les malades parkinsoniens dans le contexte de la mise en place d'électrodes de stimulation cérébrale profonde.

En matière de rythme ou d'oscillation rythmique, les études sur les systèmes sensoriels (notamment visuels) ont montré que le cerveau est apte à focaliser les ressources attentionnelles sur un stimulus sensoriel en synchronisant en une sorte de réseau fonctionnel les activités émanant de diverses régions cérébrales [41] : les fréquences observées sont entre 30 et 50 Hz et correspondent à la bande gamma. Les activités motrices et cognitives pourraient reposer sur des principes identiques où l'attention spécifique à une tâche impliquerait une liaison sous la forme de rythmes cohérents entre l'entrée sensorielle (stimulus) et la sortie comportementale (réponse) : la redécouverte du rythme décrit en 1912 par Piper (entre 30 et 50 Hz) au niveau des muscles en contraction maximale, sous la forme de vibrations accompagnant une contraction juxtamaximale [42], a confirmé cette hypothèse, d'autant plus que des enregistrements magnétoencéphalographiques ont retrouvé une activité identique dans le cortex moteur en parallèle à ce rythme musculaire, suggérant une relation de cohérence entre les activités corticale et musculaire dans cette bande gamma [43,44].

Ainsi, l'activité de repos du cortex, sous la forme de rythmes lents (bandes alpha ou bêta) présumés de caractère aléatoire, est interrompue lors de l'apparition d'un stimulus signifiant et/ou lors de la préparation d'un mouvement volontaire : cette désynchronisation des rythmes lents laisse la place à une resynchronisation sous la forme de rythmes rapides dans la bande gamma.

Compte tenu du très haut niveau d'organisation informationnelle relative aux mouvements ou aux opérations mentales, le système des ganglions de la base paraît tout désigné pour gérer, notamment par sa projection thalamocorticale et non plus seulement par sa sortie GPi-SNr [45], la désynchronisation des rythmes corticaux lents au profit d'une resynchronisation spécifique et signifiante dans la bande gamma au niveau des régions corticales « exécutives » [43]. Des arguments expérimentaux sur les modèles animaux de dénervation dopaminergique [27], confortés par des études de plus en plus nombreuses par enregistrement des activités (soit unitaires par microélectrodes soit des potentiels de champs locaux par macroélectrodes) au cours de la chirurgie de la maladie de Parkinson chez l'homme [46], sont venus à l'appui de cette hypothèse en retrouvant des activités lentes (bandes alpha et bêta) au sein des ganglions de la base (GPi, GPe, noyau sous-thalamique) en situation de dénervation dopaminergique, lesquelles cèdent la place à des activités rapides cohérentes (bande gamma) après apport de lévodopa avec synchronisation des ganglions de la base vers le cortex [47].

La stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique au cours de la maladie de Parkinson favorise cette synchronisation dans la bande gamma au niveau de la sortie pallidale [48] et au niveau thalamocortical [49], probablement par un double effet de suppression de l'activité spontanée du noyau sous-thalamique et de génération de bouffées de spikes dont la fréquence est élevée au rythme de la stimulation [50]. Ainsi, au même titre que la lévodopa, la stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique chez les patients parkinsoniens peut contribuer à la restauration des activités à haute fréquence et à l'atténuation des activités à basse fréquence, ces modifications se révélant favorables, dans le cas du contrôle moteur par exemple, à une perception kinesthésique plus adéquate et propice à la représentation et à l'exécution des mouvements [51].

Situé en position de boucle fonctionnelle entre le cortex associatif (où serait conçue l'idée d'une action : motrice ou mentale) et le cortex frontal moteur (qui en assure l'exécution), le système de ganglions de la base se voit logiquement

attribuer un rôle de planification et de programmation. La prise en compte des dimensions motivationnelle et cognitive de toute action a permis de préciser le contenu de ce rôle en mettant en exergue la notion de mémoire procédurale, entendue comme l'aptitude à acquérir par apprentissage les éléments de « savoir-faire » en vue de constituer des répertoires d'action [36,52] : le processus d'apprentissage est dynamique au cours des expériences sensorimotrices de la vie quotidienne.

La planification de l'action serait initiée par une idée interne ou par un stimulus déclencheur externe après confrontation avec l'ensemble du contexte sensorimoteur et cognitivoémotionnel et perception adéquate des buts de l'action. Le plan d'action correspond à une modélisation globale de l'action prévue, laquelle est obtenue par l'assemblage, selon une organisation séquentielle précise, des programmes élémentaires qui la constituent et qui seront ensuite exécutés (selon cette même organisation séquentielle), produisant ainsi l'action réalisée (figure 4.6). Le plan est donc distinct des programmes qui le constituent et, selon Marsden [4], les ganglions de la base sont chargés de « l'exécution automatique des plans moteurs appris ». Pour ce faire, l'organisation structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base favorise, sous la forme d'une information « compressée », les phénomènes de focalisation temporelle et spatiale, d'une part dans un mode de fonctionnement « en ligne » et d'autre part dans une dynamique d'apprentissage pour optimiser les plans d'action, l'ensemble étant placé sous le contrôle de la dopamine et des circuits internes de régulation qu'elle module.

Le rôle privilégié du système des ganglions de la base dans le contrôle des rythmes corticaux en direction des effecteurs périphériques est conforté par les données récentes qui mettent en évidence la position prévalente du contrôle dopaminergique (figure 4.7) sur l'ensemble des aspects de l'action (motivation, contrôle attentionnel et intentionnalité). Plus spécifiquement, il convient de souligner le rôle si particulier de la modulation dopaminergique qui permet, au cours du processus d'apprentissage, une réorganisation progressive des activités neuronales dans le but de construire une représentation de l'action favorable à son exécution automatique [36]. Le système des ganglions de la base est un élément essentiel pour la sélection d'une stratégie comportementale et la dopamine exerce une action permissive favorable à la sélection de la stratégie la plus appropriée [25]. Toutefois, il existe certainement d'autres éléments de régulation du système des ganglions de la base dont la maladie de Parkinson, avec la dénervation dopaminergique, ne représente qu'un modèle de dysfonctionnement parmi de nombreux autres [53].

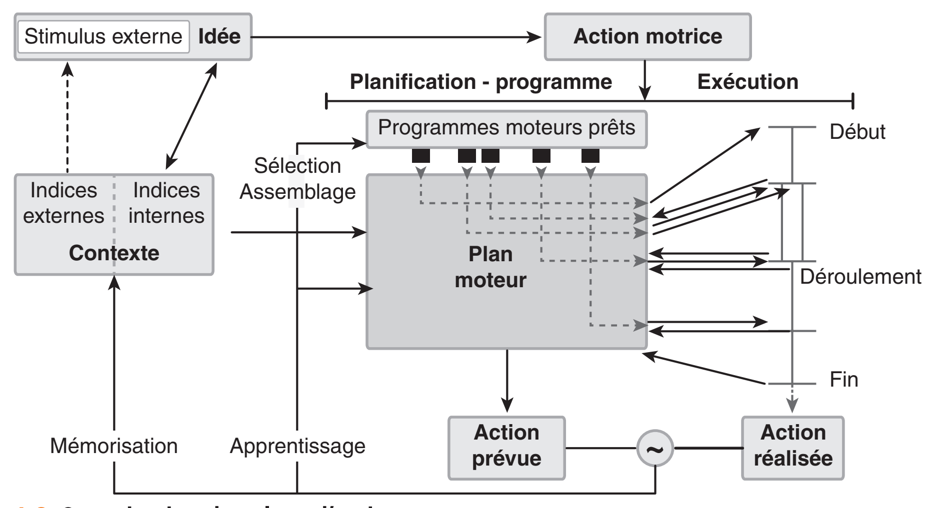


Figure 4.6. Organisation des plans d'action.
D'après Viallet [52].

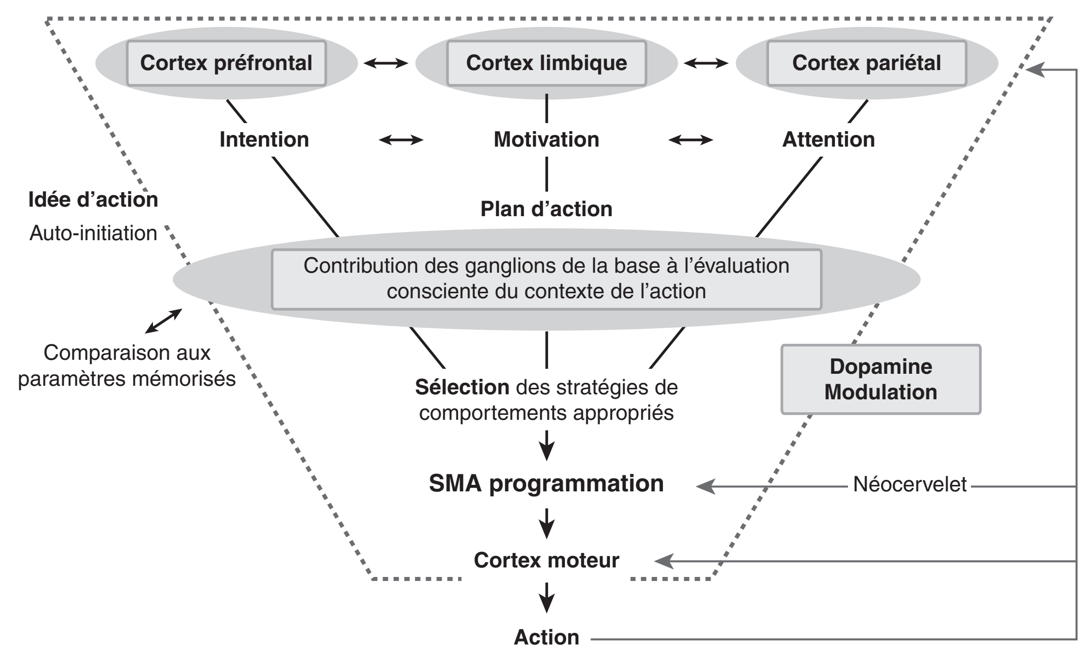


Figure 4.7. De l'intention à l'action : modulation dopaminergique de la gestion de l'information corticale (motrice, cognitive et limbique) par le système des ganglions de la base.
D'après Nieoullon [25].

Remerciements à R. Aurenty et D. Gayraud pour leur aide à la mise en forme du manuscrit et des illustrations.

Bibliographie

[1] Viallet F. Akinésie et parkinsonisme. Thèse HDR Neurosciences, université Aix-; Marseille II, 1993.

[2] Yelnik J. Dysfonctionnement des noyaux gris centraux. Rev Neurol (Paris) 2002; 158 : 7S33–41.

[3] Deniau JM. Le système des ganglions de la base : une revue critique des principes d'organisation fonctionnelle. Mouvements 2003; 4 : 2–20.

[4] Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia : the Robert Wartenberg lecture. Neurology 1982; 32 : 514–39.

[5] Albin RL, Penney JB, Young AB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. TINS 1989; 12 : 366–75.

[6] De Long MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. TINS 1990; 13 : 281–5.

[7] Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, et al. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and parkinsonian states. Neuroscience 1997; 76 : 335–43.

[8] Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. TINS 2000; 23 (Suppl.) : S8–19.

[9] Mink JW. The basal ganglia : focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog Neurobiol 1996; 50 : 381–425.

[10] Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 2008; 18 : 595–604.

[11] Smith AD, Bolam JP. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurons. TINS 1990; 13 : 259–65.

[12] Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, et al. Synaptic organization of the basal ganglia. J Anat 2000; 4 : 527–42.

[13] Maurice N, Deniau JM, Glowinski J, et al. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat : physiology of the corticonigral circuits. J Neurosci 1999; 19 : 4674–81.

[14] Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of the striatal functions. TINS 1990; 13 : 277–80.

[15] Deniau JM, Menetrey A, Charpier S. The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata : segregated patterns of striatal afferents and relationship to the topography of corticostriatal projections. Neuroscience 1996; 73 : 761–81.

[16] Kolomiets BP, Deniau JM, Glowinski J, et al. Basal ganglia and processing of cortical information : functional interactions between trans-striatal and

trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. Neuroscience 2003 ; 117 : 931–8.

[17] Ollat H, Palfi S, Damier P. Organisation fonctionnelle des ganglions de la base et physiopathologie des signes parkinsoniens. In : Cesaro P, Damier P, Nguyen JP, Palfi S, Ollat H, editors. La maladie de Parkinson. Monographies de l'ANPP, vol. 7. 2003. p. 41–79.

[18] Plenz D, Kitai S. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. Nature 1999 ; 400 : 677–82.

[19] Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus : indirect pathways and the open-interconnectedschemeofbasalganglia-thalamocortical circuitry. Brain Res Rev 1997 ; 23 : 62–78.

[20] Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium-spiny neurons. J Neurosci 1996 ; 16 : 6579–91.

[21] Aizman O, Brimar H, Uhlen P, et al. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. Nat Neurosci 2000 ; 3 : 226–30.

[22] Smith Y, Kieval JZ. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. TINS 2000 ; 23 (Suppl.) : S28–33.

[23] Betarbet R, Turner R, Chockan V, et al. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. J Neurosci 1997 ; 17 : 6761–8.

[24] Orieux G, Francois C, Feger J, et al. Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. Neuroscience 2000 ; 97 : 79–88.

[25] Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. Prog Neurobiol 2002 ; 67 : 53–83.

[26] Boraud T, Bezard E, Bioulac B, et al. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. Prog Neurobiol 2002 ; 66 : 265–83.

[27] Bar-Gad I, Bergman H. Stepping out of the box : information processing in the neural networks of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 2001 ; 11 : 689–95.

[28] Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, et al. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses : implications for learning and memory. Behav Brain Res 2009 ; 199 : 108–18.

[29] Koprich JB, Johnston TH, Huot P, et al. New insights into the organization of the basal ganglia. Curr Neurol Neurosci Rep 2009 ; 9 (4) : 298–304.

[30] Zhang F, Wang LP, Brauner M, et al. Multimodal fast optical interrogation of neuronal circuitry. Nature 2007 ; 446 : 633–9.

[31] Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. Neuron 2008 ; 60 : 543–54.

[32] Damier P, Hirsch EC, Agid Y, et al. The substantia nigra of the human brain : nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin $D_2$8K immunohistochemistry. Brain 1999 ; 122 : 1421–44.

[33] Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. TINS 1990 ; 13 : 244–54.

[34] Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. J Neurophysiol 1995 ; 73 : 1234–52.

[35] Apicella P, Ravel S, Sardo P, Legallet E. Influence of predictive information on responses of tonically active neurons in the monkey striatum. J Neurophysiol 1998 ; 80 : 3341–4.

[36] Graybiel AM. Building action repertoires : memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 1995 ; 5 : 733–41.

[37] Schwartz JM. A role for volition and attention in the generation of new brain circuitry : toward a neurobiology of mental force. J Consciousness Studies 1999 ; 6 : 115–42.

[38] Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. J Neurophysiol 1998 ; 80 : 1–27.

[39] Bioulac B, Burbaud P, Cazalets JR, et al. Fonctions motrices. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie 2004 ; 35 p.

[40] Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. TINS 1998 ; 21 : 32–8.

[41] Singer W. Neuronal synchrony : a versatile code for the definition of relations ? Neuron 1999 ; 24 : 49–65.

[42] Brown P. Muscle sounds in Parkinson's disease. Lancet 1997 ; 349 : 533–5.

[43] Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do ? Lancet 1998 ; 351 : 1801–4.

[44] Brown P. Cortical drives to human muscle : the Piper and related rhythms. Prog Neurobiol 2000 ; 60 : 97–108.

[45] Montgomery EB. Basal ganglia physiology and pathophysiology : a reappraisal. Parkinsonism Relat Disord 2007 ; 13 : 455–65.

[46] Levy R, Ashby P, Hutchison WD, et al. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. Brain 2002 ; 125 : 1196–209.

[47] Cassim F, Labyt E, Devos D, et al. Relationship between oscillations in the basal ganglia and synchronization of cortical activity. Epileptic Disord 2002 ; 4 (Suppl. 3) : S31–45.

[48] Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. Exp Neurol 2004 ; 188 : 480–90.

[49] Devos D, Labyt E, Derambure P, et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. Brain 2004 ; 127 : 408–19.

[50] Garcia L, Audin J, d'Alessandro G, et al. Dual effects of HFS on subthalamic neuron activity. J Neurosci 2003 ; 23 (25) : 8743–51.

[51] Devos D, Labyt E, Cassim F, et al. Mécanismes physiopathologiques de la stimulation à haute fréquence dans la maladie de Parkinson : restauration des systèmes oscillatoires de haute et basse fréquences. Rev Neurol (Paris) 2005 ; 161 : 1029–43.

[52] Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, et al. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. Encycl Méd Chir (Elsevier Masson, Paris), Neurologie 17-060-A-50 ; 2010 : 30 p.

[53] Delong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. Parkinsonism Relat Disord 2009 ; 15 (Suppl. 3) : S237–40.

Signes moteurs

Chapitre 5

L. Defebvre

Nous aborderons dans ce chapitre les signes inauguraux de la maladie puis ses principales étapes évolutives en développant tout particulièrement les complications motrices (fluctuations et dyskinésies), puis les principaux signes tardifs s'exprimant sur le versant moteur. Les autres signes non moteurs, les troubles cognitifs et les troubles du comportement, ainsi que leur prise en charge thérapeutique, seront abordés dans les chapitres 6 à 8 de cet ouvrage.

Symptômes inauguraux (tableau 5.1)

Si les éléments de la triade parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie, rigidité) constituent les signes initiaux les plus fréquents, il existe cependant des formes cliniques inaugurales trompeuses et non exceptionnelles, dont certaines sont de découverte plus récente (par exemple les troubles du comportement en sommeil paradoxal). Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse avec un caractère intermittent entraînant des difficultés pour dater précisément le début réel de la phase symptomatique. Un seul symptôme isolé ne permet pas toujours de retenir avec certitude le diagnostic de maladie de Parkinson, qui dans ce cas ne sera établi qu'avec l'évolution mais également l'observation d'une bonne efficacité du traitement dopaminergique.

Tremblement de repos

Dans 60 à 70 % des cas, un *tremblement de repos* est un signe initial; décrit d'abord comme une sensation de vibration interne, puis visible, il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress ou de fatigue et à l'épreuve du calcul mental. Il est unilatéral ou très asymétrique, débutant classiquement à l'extrémité distale du membre supérieur (au niveau du pouce et de l'index, le patient semble « émietter du pain », « rouler une cigarette » ou « compter de la monnaie »; au niveau du poignet, il se traduit par des mouvements de flexion-extension successifs donnant l'impression que le malade « bat sa coulpe » ou « bat le tambour » lorsque les mouvements sont en pronation et supination). Il intéresse parfois de façon isolée le pied sous forme de mouvements de pédalage du pied (des mouvements d'abduction et adduction de la cuisse sont parfois présents à un stade plus évolué). Il peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire, la langue mais épargne classiquement l'extrémité céphalique (voir plus bas).

Présent au repos, lorsque le segment de membre se trouve en position de relâchement musculaire complet, il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude, au rythme lent de 4 à 6 cycles par seconde. Il disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil. Lors de l'exécution de mouvements volontaires, il cesse pour réapparaître au bout de quelques secondes après la fin de son exécution; le mouvement passif a également le même effet. Dans les formes sévères, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne suppriment pas totalement le tremblement et peuvent parfois en augmenter la fréquence.

Un *tremblement postural* des membres supérieurs, parfois noté au stade initial de la maladie, reste dans certains cas isolé quelques semaines à quelques mois; il expliquerait le phénomène de roue dentée perçu lors de la mobilisation passive d'un segment de membre. Ce tremblement prédomine aux membres supérieurs, apparaissant au maintien d'attitude. Sa fréquence est la même que celle du tremblement de repos, il doit donc être distingué d'un tremblement postural de type essentiel de fréquence plus rapide, auquel il peut cependant être parfois associé, celle-ci n'étant que pure

Tableau 5.1
Principaux signes inauguraux de la maladie de Parkinson.

Signes classiques
Tremblement de repos (plus rarement postural) Syndrome akinétorigide Micrographie Dystonie (surtout sujet jeune)
Signes plus rares
Troubles de la marche Dysarthrie Pseudohémiplégie
Formes trompeuses
Syndrome dépressif Syndrome algique Amaigrissement et asthénie
Formes souvent méconnues
Troubles de l'odorat Constipation Troubles nocturnes du comportement Tremblement orthostatique

coïncidence pour certains auteurs, d'autres ayant au contraire démontré que la fréquence de la maladie de Parkinson dans une population de tremblement essentiel serait supérieure à celle observée dans la population générale.

Bien que cette localisation semble exceptionnelle, un tremblement du chef a pu être rapporté dans plusieurs cas de maladie de Parkinson [1]. Le tremblement cervical est alors présent au repos et à la posture, s'atténuant de façon significative ou disparaissant lors des mouvements de rotation de la tête; sa fréquence est lente et synchrone au tremblement de la main, la dopathérapie permet de le contrôler avec l'apparition dans quelques cas de dyskinésies de la région cervicale. Ce tremblement cervical serait parfois inaugural de la symptomatologie extrapyramidale.

Syndrome akinétohypertonique

Akinésie et rigidité sont volontiers associées de façon isolée dès les tous premiers stades de la maladie dans 20 à 30 % des cas, avec une apparition plus insidieuse source d'un retard diagnostique parfois prolongé. La perturbation des mouvements volontaires se caractérise initialement par une gêne fonctionnelle lors de la réalisation des actes moteurs de la vie courante qui se limite à un membre supérieur (gestes répétitifs tels que se raser, battre des œufs, simple lenteur gestuelle) ou à un membre inférieur (simple fatigabilité ou raideur à la marche avec l'impression d'un pied qui traîne, difficulté pour battre la mesure). Une *micrographie* progressive peut précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes moteurs de la maladie dans les formes de début unilatéral touchant la main dominante; l'écriture est irrégulière et lente avec une diminution de la taille des caractères et un rapprochement progressif des lettres du début à la fin de la ligne, ou d'une ligne à l'autre, spontanément ou avec un modèle avec une inclinaison de droite à gauche de la ligne. Progressivement, l'écriture devient moins lisible, surtout en cas de tremblement d'attitude associé.

Ralentissement (bradykinésie mesurée par un temps d'exécution) et réduction d'amplitude à l'exécution des mouvements (hypokinésie) se combinent à des difficultés d'initiation (akinésie proprement dite mesurée par un temps de réaction). De topographie initialement unilatérale, cette symptomatologie peut être bilatérale d'emblée mais asymétrique. La perturbation des *mouvements automatiques* est plus insidieuse et donc moins gênante, avec une perte du balancement d'un bras à la marche, une perte de la mimique gestuelle des membres supérieurs lors de la conversation, une atténuation de l'expression spontanée du visage avec rareté du clignement palpébral (amimie progressive). Celle-ci peut apparaître précocement, les émotions ne s'expriment plus sur le visage, la paupière supérieure est rétractée, donnant au visage un aspect étonné. Cette perte des automatismes moteurs oblige progressivement le parkinsonien à penser chacun de ses gestes; à terme, il réalisera simultanément plus difficilement deux actions différentes telles que s'habiller tout en parlant ou se déplacer en portant un objet.

Au début de la maladie, *la voix* peut être altérée avec une parole monotone d'intensité plus faible, même si celle-ci reste parfaitement audible. La modification est très progressive; de ce fait, l'entourage n'en a pas toujours pris conscience.

Une rigidité inaugurale peut s'associer à l'akinésie et ne sera décelée qu'à l'examen clinique. Elle se

traduit à l'inspection par un aspect contracté des muscles sous la peau, prenant une consistance ferme à la palpation. Elle est également asymétrique au début et prédomine sur les muscles fléchisseurs sous forme d'une résistance cireuse à la mobilisation passive d'un segment de membre, se majorant à la fatigue, au froid et avec le stress ; elle peut disparaître pendant le sommeil. Elle est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. Celui-ci conserve à la fin du mouvement l'attitude exercée : on parle alors de rigidité en « tuyau de plomb ». La rigidité est de type plastique (sensibilisation par la manœuvre de Froment qui la renforce ou la fait apparaître) et cède à la mobilisation passive par à-coups (phénomène de la « roue dentée »). Parfois elle se manifestera par des douleurs segmentaires de rythme mécanique de la région scapulaire (voir le paragraphe « Formes trompeuses »). La rigidité parkinsonienne s'oppose à la contracture pyramidale qui s'accentue au fur et à mesure de l'étirement d'un muscle, d'où le qualificatif d'élastique.

Une présentation « pseudohémiplégique » est classique, mais en fait assez rare lorsque la lenteur et la raideur évoquent un déficit moteur latéralisé. L'hypertonie avec phénomène de roue dentée et la réduction du ballant automatique du bras permettent de redresser le diagnostic.

Troubles de la marche

Ils sont rarement constatés au stade initial de la maladie, sauf lorsque l'akinésie prédomine aux membres inférieurs. L'amplitude du pas est réduite, le démarrage hésitant ou le demi-tour discrètement décomposé. La posture est légèrement fléchie, en lien principalement avec l'hypertonie au niveau de la tête, du tronc ou des épaules. Ces troubles sont fréquents et plus précoces chez les sujets âgés, notamment dans les formes à début tardif (après 70 ans), dont l'évolution est classiquement plus sévère, s'accompagnant de signes axiaux : dysarthrie, instabilité posturale, enrayages cinétiques [2], avec par rapport aux formes à début précoce une plus grande fréquence du tremblement [3]. Leur apparition isolée doit faire rechercher systématiquement une autre étiologie que la maladie de Parkinson (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive, hydrocéphalie chronique de l'adulte, syndrome parkinsonien vasculaire).

Forme à début précoce

Classiquement, on considère que la maladie de Parkinson est à début précoce quand les premiers symptômes sont observés avant 40 ans. Elle débute volontiers par une dystonie focalisée : crampe de l'écrivain en l'absence de micrographie associée révélée par une contracture douloureuse des muscles de l'avant-bras au cours de l'écriture, dystonie de la main ou du pied en varus équin ou en extension du gros orteil. Il existe alors souvent un discret syndrome akinétorigide associé. Les fluctuations motrices et les dyskinésies seront souvent très précoces dans ces formes, surtout en cas de traitement par lévodopa.

Formes trompeuses

Elles sont le plus souvent associées à un syndrome akinétorigide et sont également source d'un retard diagnostique, car parfois méconnues des médecins généralistes. Il s'agit de formes d'expression non motrice qui pourraient précéder de plusieurs années l'apparition des signes moteurs.

Syndrome dépressif

Une présentation dépressive d'intensité très variable associée à une anxiété, des troubles de l'appétit et du sommeil est observée dans 15 à 25 % des cas, isolée ou s'accompagnant des signes moteurs classiques. Sans facteur causal déclenchant, elle est parfois non contrôlée par les traitements antidépresseurs, évoluant en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de syndrome dépressif.

Syndrome algique

Un syndrome algique est révélateur dans 10 à 20 % des cas [4]. Plusieurs situations peuvent se rencontrer.

Douleurs d'épaule pseudorhumatismales

Il s'agit de douleurs mécaniques scapulaires unilatérales prenant parfois un caractère radiculaire résistant aux antalgiques et aux anti-inflammatoires. Dans une série consécutive de 150 patients parkinsoniens [5], 43 % d'entre eux avaient

présenté une pathologie de l'épaule (incluant des traumatismes) avant le développement des troubles moteurs. Cliniquement la symptomatologie évoque celle d'une capsulite rétractile avec épaule bloquée, les mouvements actifs et passifs de l'épaule étant limités dans les différents plans de l'espace. Le délai d'apparition du syndrome parkinsonien est de 1 à 2 ans, sous forme le plus souvent akinétohypertonique latéralisée du côté de la symptomatologie douloureuse. Le tableau est parfois celui d'une périarthrite scapulohumérale simple se limitant à des douleurs en abduction forcée, les mobilisations active et contre résistance étant parfois limitées par l'akinésie [6]. Cette symptomatologie reste sensible à la dopathérapie. Le diagnostic différentiel se pose avec différentes affections rhumatismales, surtout en cas de douleurs bilatérales associées à un syndrome inflammatoire.

Douleurs du rachis lombaire ou cervical

Elles sont liées à des contractures latéralisées du rachis. Il s'agit de douleurs musculaires et non osseuses sensibles à la dopathérapie. La mobilisation du rachis reste indolore. Chez le sujet âgé, les principaux diagnostics différentiels sont l'arthrose et l'ostéoporose.

Autres formes de douleur

Elles sont variables d'un patient à l'autre sous forme de paresthésies, de sensations de chaleur des extrémités, de fourmillements, de décharges électriques, parfois d'un tableau sciatalgique isolé. Le diagnostic de syndrome parkinsonien ne peut bien entendu être établi qu'en cas de syndrome akinétohypertonique ou trémulant associé. Parfois, il s'agit de crampes ou de sensations de tension musculaire souvent matinales pouvant être associées alors à une symptomatologie dystonique de topographie distale plus volontiers observée chez le sujet jeune.

Amaigrissement

C'est un signe non spécifique qui apparaît progressivement dans un contexte d'asthénie évoquant une pathologie générale ou cancéreuse. Il peut retarder de quelques semaines ou mois le diagnostic. Cependant, l'amaigrissement est plus fréquent au stade des complications motrices, notamment en cas de dyskinésies. L'évaluation du poids doit constituer un paramètre régulier de surveillance chez le parkinsonien (une perte de poids est fréquente au stade des complications motrices, une prise de poids peut être induite par les agonistes dopaminergiques).

Formes de début de découverte plus récente

À côté des signes moteurs classiques initiaux, il existe également des symptômes susceptibles d'évoluer isolément pendant plusieurs années avant qu'apparaissent les troubles moteurs. Il s'agit principalement des troubles de l'olfaction, de la constipation et des troubles du comportement en sommeil paradoxal, en lien respectif avec les lésions neuropathologiques identifiées au sein du bulbe olfactif, du nerf vague et du locus coeruleus. Une meilleure identification de ces formes cliniques est justifiée, car elles constituent encore rarement un signal d'appel. Leur dépistage sera d'autant plus recommandé si nous disposons à terme de thérapeutiques neuroprotectrices.

Troubles de l'odorat

Un déficit de l'odorat peut être détecté très précocement dans la maladie de Parkinson par atteinte du noyau du nerf olfactif [7] ; il peut constituer un des premiers signes, précédant de plusieurs années l'apparition des troubles moteurs classiques. La prévalence de ces troubles de l'olfaction est importante variant entre 70 et 80 % des cas [8]. Tous les domaines de l'olfaction apparaissent perturbés : le seuil de détection, l'identification et la discrimination des odeurs. L'évolution est variable : certains patients mentionnent une aggravation progressive alors que d'autres ne constatent aucun changement dans le cours évolutif de la maladie. Des troubles de l'olfaction son rapportés chez des apparentés asymptomatiques dans le cadre des formes familiales de la maladie de Parkinson (la présence d'une hyposmie chez les apparentés augmenterait de 10 % le risque de développer une maladie de Parkinson) [9]. Soulignons que ces derniers ne sont pas spécifiques : une perte de l'odorat identique est aussi présente dans la maladie d'Alzheimer, suggérant un substratum pathologique commun mais aussi dans l'atrophie multisystématisée. En revanche, l'olfaction serait intacte dans la paralysie supranucléaire progressive.

Des tests de la fonction olfactive, en conjonction avec une imagerie utilisant un transporteur de la dopamine, pourraient permettre de détecter la maladie de Parkinson à un stade préclinique [10]. Il ne semble pas exister de corrélation directe entre ce déficit de l'odorat, le plus souvent bilatéral, et la durée et le stade de la maladie. En cas d'asymétrie, celui-ci n'est pas corrélé au côté où prédominent les troubles moteurs. On a pu démontrer que la capacité d'établir la distinction entre certaines odeurs est corrélée à la durée de la maladie [11]. Ce déficit olfactif n'est pas lié à l'atteinte des neurones dopaminergiques car il reste insensible aux traitements dopaminergiques. Une étude immunohistochimique a révélé que le taux de cellules dopaminergiques serait même augmenté de 100 % dans le bulbe olfactif dans la maladie de Parkinson par rapport à une population contrôle. La dopamine ayant un effet inhibiteur sur la transmission olfactive, cette donnée suggère un lien potentiel de cause à effet entre cette hypercellularité et les troubles de l'odorat [12].

Troubles nocturnes du comportement

Ils sont liés à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques (complexe *locus coeruleus-subcoeruleus* et peut-être du noyau pédonculopontin). Il s'agit de véritables rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice s'intégrant dans le cadre de parasomnies. Ces troubles du comportement surviennent spécifiquement en phase de sommeil paradoxal, comme le démontrent les enregistrements polysomnographiques. Ils peuvent précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs [13]. Le lien avec la maladie de Parkinson est argumenté par l'émergence d'un syndrome parkinsonien chez 38 % des patients initialement diagnostiqués comme porteurs d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique [14]. Ces troubles seront développés dans le chapitre 6 (troubles du sommeil et de la vigilance).

Tremblement orthostatique

Dans le domaine des mouvements involontaires, un tremblement orthostatique pourrait constituer une forme de révélation de la maladie de Parkinson. Le piège est lié au fait que la plainte fonctionnelle en lien avec ce symptôme est exceptionnellement une sensation de tremblement. Les patients se plaignent plutôt d'une impression d'instabilité quand ils sont debout, précisent qu'ils ont peur de rencontrer quelqu'un dans la rue sous peine de devoir rester debout pour bavarder, ne se déplacent plus sans leur conjoint. Ils vivent dans la crainte permanente de chuter, mais néanmoins ne tombent jamais. La marche est normale et fait immédiatement disparaître la symptomatologie. Le retentissement sur la vie courante est parfois tel que les diagnostics d'agoraphobie ou d'astasoabasophobie névrotique sont parfois retenus. L'examen clinique ne permet pas facilement d'établir ce diagnostic, car le tremblement se voit rarement en raison de sa fréquence élevée. On peut parfois le palper sous la forme d'un frémissement des cuisses ou l'entendre en auscultant les muscles. Le tremblement concerne essentiellement les membres inférieurs et parfois les membres supérieurs sous la forme d'un tremblement postural à 6–8 Hz, en tout point similaire à un tremblement essentiel, ou sous la forme de bouffées rythmiques plus rapides si ces derniers jouent un rôle dans le maintien postural (appui sur une table par exemple). C'est l'exploration électromyographique des membres inférieurs qui établit le diagnostic de certitude en objectivant un tremblement de fréquence élevée (entre 14 et 18 Hz), cette fréquence étant pathognomonique (avec le haut-parleur, on entend un bruit tout à fait caractéristique d'hélicoptère).

Si ce tremblement orthostatique est le plus souvent primaire, dans 25 % des cas, il serait secondaire, notamment à un syndrome parkinsonien sous forme d'une maladie de Parkinson typique qui apparaîtrait après un délai de plusieurs mois à plusieurs années [15]. L'effet positif de la lévodopa chez des patients handicapés par un tremblement orthostatique authentique sans syndrome parkinsonien associé [16], de même que l'atteinte des voies dopaminergiques objectivée par une diminution de fixation du [^{123}I]-FP-CIT au sein du striatum en tomographie d'émission monophotonique [17], constituent autant d'arguments supplémentaires en faveur du caractère symptomatique de ce type de tremblement qui pourrait révéler une maladie de Parkinson. Il semble que, dans la pratique, un tel cas de figure soit tout de même peu fréquent.

Soulignons que, dans le cours évolutif de la maladie, on peut observer des tremblements en position orthostatique dont les caractéristiques électrophysiologiques peuvent être celles d'un tremblement parkinsonien (4 à 6 Hz), d'un tremblement de fréquence intermédiaire (8 à 9 Hz) ou de fréquence rapide (13 et 18 Hz), ou parfois de myoclonies en position orthostatique influencée par le traitement par lévodopa [18].

Étapes évolutives

Après *la phase diagnostique*, plusieurs étapes sont classiquement distinguées dans le cours évolutif de la maladie. L'instauration d'un traitement substitutif permet un contrôle satisfaisant des symptômes pendant une durée variable, parfois de plusieurs années, classiquement nommée «*période de lune de miel*». Le patient reste peu gêné et peut mener une vie pratiquement normale (stades I et II de Hoehn et Yahr). Même au cours de cette première étape évolutive, la maladie est cependant susceptible de s'aggraver au décours de phénomènes intercurrents (infection, par exemple).

Au cours de la deuxième période, *les complications motrices* liées aux traitements commencent à apparaître. Elles se caractérisent par des fluctuations de la symptomatologie motrice et des mouvements involontaires, s'associant également à des fluctuations non motrices. La variabilité des réponses thérapeutiques au cours de la journée entraîne l'alternance de périodes de bonne mobilité (*on*) et de mobilité réduite (*off* ou intermédiaires). Le niveau de handicap est variable d'un patient à l'autre, affectant à des degrés divers les activités socioprofessionnelles et familiales. Une aide partielle est parfois nécessaire. La conduite automobile doit souvent être interrompue. Précisons que celle-ci n'est autorisée chez le parkinsonien qu'avec l'accord de la commission médicale du permis de conduire. Les déplacements restent plus limités. Au cours d'une même journée, le patient peut passer du stade II ou III de Hoehn et Yahr au stade IV ou V, nécessitant une aide. À ce stade, les signes de la triade parkinsonienne se majorent. *Le tremblement*, s'il était inaugural, devient plus sévère, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne le suppriment pas totalement.

La rigidité rend compte des déformations posturales et des douleurs (membres supérieurs et rachis) qui participent à la perturbation du mouvement; elle joue également un rôle important dans l'attitude en flexion des différents segments de membres, du cou, du tronc, des épaules et des genoux favorisant l'instabilité posturale. Si le patient conserve une stratégie d'exécution du geste satisfaisante, son initiation et son déroulement sont perturbés par *perte des automatismes*, les programmes moteurs étant rendus difficilement opérationnels.

On constate également l'émergence de signes axiaux. Ainsi, *l'akinésie axiale* se traduit par des difficultés pour se lever d'une chaise, sortir d'une voiture, se retourner dans le lit, mimer le geste d'essuyer ses semelles sur un paillasson. Il existe parfois des kinésies paradoxales apparaissant sous le coup d'une émotion : les fonctions motrices se libèrent soudainement, le patient est alors capable de retrouver pendant une courte période une mobilité presque normale (levée de l'akinésie). Les troubles de l'écriture s'accentuent, celle-ci devient progressivement illisible. En plus de la diminution de taille et d'amplitude des lettres liée à l'hypokinésie, on note parfois une accélération involontaire en fin de phrase analogue à ce qui s'observe à la marche (accentuation de la rapidité des pas), évoquant une festination graphique.

Progressivement, *les signes tardifs* (troubles de la marche et chutes, troubles de la posture, troubles de la parole et de la déglutition) sont alors souvent au premier plan et accentuent encore le handicap. C'est également à ce stade que les troubles cognitifs et psychiques sont susceptibles de se majorer.

Au dernier stade, la marche est devenue impossible (stade V de Hoehn et Yahr), le patient a perdu toute autonomie et doit être aidé pour les différents gestes de la vie quotidienne. L'importance de la dysarthrie rend la communication plus difficile, les déformations articulaires et les douleurs majorent le handicap. À ce stade, les fluctuations sont souvent beaucoup moins prononcées, de même que les mouvements anormaux. L'association à d'autres pathologies (affections rhumatologique, cardiaque, pulmonaire ou digestive) majore l'inconfort physique et rend l'adaptation thérapeutique plus limitée.

Principales formes cliniques

Selon l'âge de début

Les formes à début précoce, avant 40 ans, se caractérisent par la rareté des formes tremblantes pures, la précocité d'apparition des mouvements involontaires et des fluctuations de la symptomatologie sous dopathérapie, enfin le caractère tardif des troubles posturaux et cognitifs. À l'inverse, les formes à début tardif après 70 ans ont une évolution plus sévère, la sensibilité à la lévodopa apparaît moins prononcée, l'évolution vers le déclin d'efficacité est plus rapide. L'instabilité posturale et les signes moteurs axiaux apparaissent plus précocement, de même que la détérioration cognitive et les épisodes de confusion mentale. Dans cette forme, les fluctuations de la symptomatologie et les mouvements involontaires sous lévodopa sont également plus rares.

Selon la symptomatologie

Un des signes de *la triade parkinsonienne* peut être le symptôme prédominant au cours de l'évolution de la maladie. Les patients parkinsoniens dont le tremblement inaugural reste le signe le plus net après plusieurs d'années d'évolution ont classiquement un meilleur pronostic en termes de handicap moteur ; les fluctuations apparaissent plus tardivement, de même que les déficits cognitifs ; enfin, leur espérance de vie est plus longue. Cependant, ce tremblement représente une gêne sociale indéniable. Les *formes akinétohypertoniques* ont en revanche classiquement une évolution plus rapide avec une perte d'autonomie plus précoce ; les signes axiaux s'installent précocement. Les formes mixtes akinétorigides et trémulantes restent les plus fréquentes. Si le début est très souvent unilatéral, l'autre côté peut être touché de façon discrète pendant plusieurs années.

Selon l'évolution

La vitesse de progression de la symptomatologie reste très variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes d'évolution lente où le patient reste peu gêné pendant de longues années, le maintien d'une vie sociale et professionnelle restant proche de la normale sous couvert de la prise régulière d'un traitement antiparkinsonien. Dans ce cas, les complications motrices n'apparaissent que très tardivement. À l'inverse, il existe des formes d'évolution rapide où les fluctuations de la symptomatologie et les dyskinésies apparaissent précocement au bout de 2 à 3 ans ; les mouvements involontaires, le déclin moteur, les troubles axiaux et les chutes majorant le handicap moteur.

Complications motrices : fluctuations et dyskinésies

Les complications motrices sont presque constantes dans le cours évolutif de la maladie de Parkinson et constituent même un bon argument en faveur du diagnostic. Sous le terme de « complications motrices de la dopathérapie », il faut distinguer les fluctuations motrices qui se définissent comme la résurgence des signes parkinsoniens, et les dyskinésies induites par la lévodopa qui s'associent précocement à ces fluctuations. À ce stade, le traitement dopaminergique n'agit plus que par intermittence, il s'agit donc spécifiquement de fluctuations d'efficacité du traitement. Classiquement, on estime que ces fluctuations sont présentes chez environ 50 % des patients après 5 ans de traitement par la lévodopa. Chaque année, 10 % des patients voient apparaître ces phénomènes. Ces complications sont donc en fait beaucoup plus précoces, observées chez 60 à 80 % des patients après 3 à 5 ans de traitement, notamment chez les patients dont la maladie a débuté avant l'âge de 50 ans. Dans l'étude Datatop, 51 % des patients présentaient des fluctuations après 18 mois de traitement par lévodopa.

Fluctuations motrices (tableau 5.2) [19]

Elles sont tantôt prévisibles, rythmées par les prises médicamenteuses ou d'horaire invariable, tantôt imprévisibles. *L'akinésie de fin de dose* (« *wearing off* » ou « *end-of-dose* » des Anglo-Saxons) représente la description la plus classique des fluctuations prévisibles. Au début de la maladie, la prise quotidienne de trois à quatre doses de lévodopa régulièrement espacées au cours de la journée permet d'obtenir un contrôle satisfaisant du syndrome extrapyramidal. Avec l'évolution, la disparition de la réponse à long terme (qui

Tableau 5.2
Fluctuations motrices et non motrices.

Fluctuations motrices
Fluctuations prévisibles : – akinésie de fin de dose – akinésie matinale – akinésie nocturne
Fluctuations imprévisibles : – akinésie nycthémérale – akinésie paradoxale – effets « on/off »
Fluctuations non motrices
– mentales (cognitives et/ou psychiques) – dysautonomiques – sensitives douloureuses

dépend du cumul des prises successives) et le raccourcissement progressif (3 voire 2 heures ou moins) de la réponse à court terme (strictement liée à chaque prise) expliquent que le malade perçoive progressivement le besoin de lévodopa à distance des prises, constatant la réapparition progressive du syndrome extrapyramidal avant la prise suivante. Cette akinésie de fin de dose devient ensuite de plus en plus brutale et peut apparaître soudainement. Elle est majorée par le stress et l'effort physique et s'atténue au repos. Sous ce vocable de « phénomène de fin de dose », on regroupe également d'autres symptômes qui traduisent une majoration de la symptomatologie extrapyramidale : tremblement, troubles de la marche sous la forme d'enrayages cinétiques, par exemple.

Sur le plan physiopathologique, on explique les fluctuations par des modifications de la cinétique de la dopamine cérébrale (réduction des capacités de stockage), mais aussi par des anomalies postsynaptiques [20]. Au début de l'évolution de la maladie, les neurones dopaminergiques survivants sont capables de stocker la dopamine synthétisée à partir de la lévodopa et de la libérer en fonction des besoins du patient; on obtient ainsi une stimulation efficace et stable, même s'il existe des variations de concentrations plasmatiques de lévodopa. Progressivement, la perte des terminaisons présynaptiques est responsable de la perte de cette propriété « d'amortissement » résultant d'une diminution des capacités de stockage de la dopamine [21]. La transformation de la dopamine s'effectue alors au niveau des cellules astrocytaires, où la dopamine ne peut être stockée. Les taux de dopamine cérébrale se rapprochent alors des variations des taux plasmatiques de lévodopa. Il en résulte une stimulation pulsatile et intermittente des récepteurs dopaminergiques à l'origine de modifications postsynaptiques qui seront précisées dans le paragraphe des dyskinésies.

L'akinésie matinale constatée au réveil avec parfois la résurgence d'autres symptômes, notamment le tremblement, traduit un véritable sevrage médicamenteux. Il s'agit souvent du premier type de fluctuations à apparaître et qui peut rester longtemps isolé, précédant de quelques mois les autres fluctuations. *L'akinésie nocturne* (difficultés à se retourner dans le lit) traduit aussi cette insuffisance de stimulation dopaminergique; elle ne devient cependant évidente que chez des parkinsoniens évolués, notamment avec une expression plus marquée des signes axiaux de la maladie.

Les fluctuations imprévisibles apparaissent plus tardivement et s'opposent aux précédentes par leur absence de relation avec les prises médicamenteuses. *L'akinésie nycthémérale* survient à horaire régulier, le plus souvent en début ou en fin d'après-midi. Elle pourrait résulter notamment d'une compétition entre la lévodopa et les acides aminés alimentaires au niveau de la barrière digestive et également hématoencéphalique. *L'akinésie paradoxale* survenant après une prise de lévodopa était initialement considérée comme une forme d'akinésie de fin de dose, l'avant-dernière prise perdant son efficacité avant que la prise suivante ne contrôle les symptômes. Cette akinésie, qui apparaît 10 à 20 minutes après la prise et qui persiste 10 à 20 minutes, pourrait s'expliquer par l'action inhibitrice présynaptique de faible concentration de dopamine. Elle est assimilable à un retard d'efficacité *(« delay-on »)*. Sa fréquence serait sous-estimée. Certaines périodes d'akinésie restent résistantes ou insensibles aux aménagements thérapeutiques. Elles surviennent de façon imprévisible et/ou occasionnelle ou parfois à des horaires plus réguliers; leur intensité est telle que le patient a l'impression de n'avoir plus aucun traitement. Elles apparaissent plus tardivement et de manière inconstante dans le cours évolutif de la maladie [22]. Cette akinésie résistante peut être contemporaine de l'absence d'élévation du taux sérique de lévodopa secondaire à une lenteur de

vidange gastrique et/ou à une absorption limitée par un phénomène de compétition avec les acides aminés alimentaires. Elle pourrait également résulter d'un effondrement des capacités de synthèse et de stockage de la dopamine, ou d'un blocage des récepteurs dopaminergiques par des dérivés toxiques ou par leur insensibilisation progressive.

Les effets « on/off » sont également imprévisibles et se caractérisent par le passage en quelques minutes, voire parfois en quelques secondes, d'un état moteur normal (qualifié de *« on »*) avec ou sans mouvements involontaires à un état parkinsonien parfois très sévère (qualifié de *« off »*). Ces variations brutales de l'état moteur concernent parfois une seule fonction, comme la marche, avec l'observation au cours de la période *off* de nombreux épisodes d'enrayage cinétique. La fréquence de ces phénomènes *« on/off »* serait de 15 % ; ils témoigneraient d'une sensibilité accrue et exacerbée des récepteurs dopaminergiques aux variations de concentration en dopamine. Certains patients oscillent entre des périodes de blocages soudains et un état moteur satisfaisant : ces brusques changements sont nommés *« yo-yoing »*.

Fluctuations non motrices (tableau 5.2)

La résurgence des signes parkinsoniens peut également s'accompagner de symptômes divers pour lesquels il est difficile d'établir un lien avec les variations de stimulation dopaminergique : on parle alors de « fluctuations non motrices ». Elles sont importantes à connaître, car leur expression peut parfois prendre le pas sur les fluctuations motrices. On les classe en trois sous-groupes : les fluctuations mentales, dysautonomiques et sensitivodouloureuses. Elles seront développées dans le chapitre « Signes non moteurs ».

Dyskinésies induites par la lévodopa (tableau 5.3)

Les dyskinésies induites par la lévodopa sont présentes chez un tiers des patients en moyenne après une durée de traitement de 4 à 6 ans [23]. Dans l'étude Scharg et Quinn [24], 39 % des patients ont développé des dyskinésies après une durée de traitement allant de 6 à 9 ans, alors que la majorité des patients traités depuis plus de 10 ans présentaient des dyskinésies. Elles sont souvent contemporaines des fluctuations ou apparaissent après un délai de quelques mois. Initialement, elles se caractérisent volontiers par une hyperextension du gros orteil parfois associée à une flexion des autres orteils dans un contexte de douleurs et de crampes, et sont aggravées par la marche [25]. Cette dystonie mobile du pied est observée du côté où prédomine la symptomatologie parkinsonienne. D'autres formes de mouvements involontaires sont ensuite observées à un stade plus évolué.

La classification des dyskinésies est alors souvent établie par rapport à l'administration d'une prise unique de lévodopa (figure 5.1). Un test d'administration aiguë à la lévodopa (dose supraliminaire, classiquement 1,5 fois la dose matinale sous forme dispersible chez un patient à jeun de traitement depuis 12 heures) permet d'évaluer la sensibilité du syndrome parkinsonien à ce traitement et de rechercher d'éventuels mouvements anormaux. Après l'administration de la lévodopa, le patient s'améliore le plus souvent après un délai de 15 à 45 minutes et pendant 2 à 3 heures. Il est possible

Tableau 5.3
Dyskinésies induites par la lévodopa.

Dystonies des périodes *off*
Dystonie matinale : – extension du gros orteil – pied en varus équin – flexion des orteils
Dystonies *off* parfois plus sévères : – hémicorps, tronc, cou, membre supérieur
Dyskinésies de début et de fin de dose
Mouvements balliques de début de dose Mouvements dystoniques de fin de dose
Dyskinésies de milieu de dose
Mouvements choréiques ou choréoathétosiques : – membres, tronc, cou
Mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique : – visage, blépharospasme, torticolis
Dyskinésies plus rares
Myoclonies Dyskinésies diaphragmatiques Akathisie

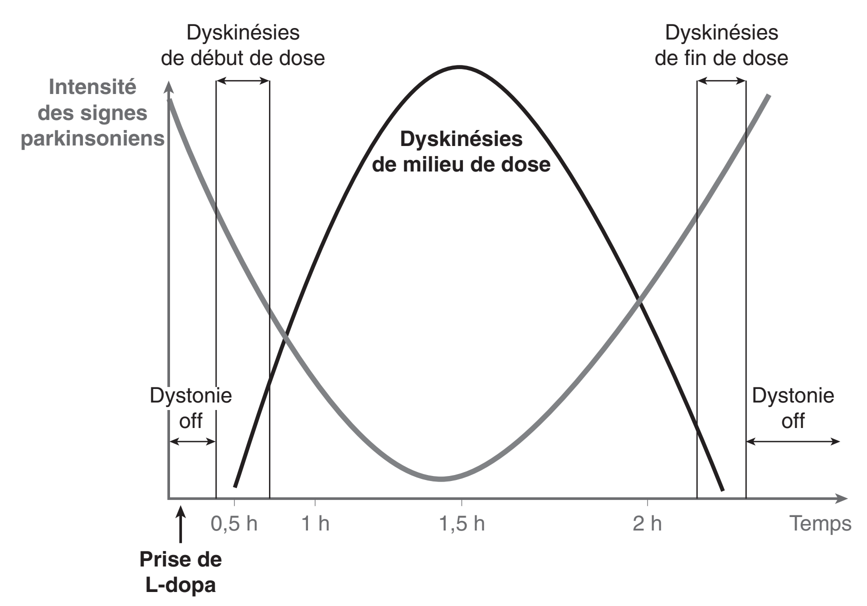


Figure 5.1. Classification des dyskinésies établie par rapport à l'administration d'une prise unique de lévodopa.
L'analyse chronologique permet d'observer la succession de dyskinésies de début de dose à caractère dystonique ou répétitif, puis de dyskinésies de milieu de dose de type choréique, puis de dyskinésies de fin de dose quand le syndrome parkinsonien se majore de nouveau.

d'évaluer le délai, la durée et l'importance de l'amélioration des signes parkinsoniens ainsi que l'évolution temporelle des mouvements involontaires et leurs caractéristiques séméiologiques.

Dystonies des périodes *off*

la forme la plus classique est la dystonie du petit matin (« *early morning dystonia* »), caractérisée selon les cas dès le réveil ou dès le lever par une posture dystonique en varus équin, par une extension spontanée du gros orteil, une flexion des autres orteils ou une simple tension douloureuse du mollet. Cette dystonie est précoce dans les formes juvéniles de la maladie. Elle peut parfois s'étendre à la racine du membre inférieur, voire à la totalité de l'hémicorps. Elle intéresse en général le côté initialement atteint et le plus sévèrement touché, mais peut s'exprimer de façon bilatérale. Classiquement, après l'administration de la première prise de lévodopa, cette dystonie disparaît. De tels épisodes dystoniques sont parfois présents lors des périodes d'akinésie survenant au cours du nycthémère. Plus rarement, les manifestations dystoniques intéressent le tronc, le cou ou le membre supérieur [26].

Mouvements involontaires de début et de fin de dose

Encore nommés « dyskinésies biphasiques », ces mouvements annoncent l'efficacité thérapeutique (début de dose) ou au contraire le retour à un état parkinsonien (fin de dose) lorsque le taux plasmatique, et donc de concentration intracérébrale de dopamine, atteint un seuil proche de 30 % [27]. Ces dyskinésies sont de survenue plus tardive. En début de dose, les mouvements prédominent à la partie proximale des membres inférieurs, évoquant des mouvements balliques, mais ils s'en distinguent par une moindre brusquerie, l'absence de rotation et souvent un caractère stéréotypé, répétitif et rythmique ; ils sont alors nommés mouvements alternatifs répétitifs (« *repetitive alternative movements* ») [28]. Leur durée est souvent brève, de quelques minutes, annonçant le bénéfice thérapeutique. Parfois ils se propagent au membre supérieur homolatéral, au membre inférieur controlatéral, voire au tronc et à la totalité du corps, s'accompagnant d'une tachycardie, de sueurs et d'anxiété. Ils sont présents au repos ou pendant la réalisation de mouvements occasionnant une perturbation de la marche ; ils sont

majorés par l'émotion et l'effort intellectuel. En fin de dose, il s'agit volontiers de postures dystoniques, le plus souvent des membres inférieurs, douloureuses, plus prolongées que les mouvements de début de dose ; handicapantes, elles annoncent un retour à l'état parkinsonien. Elles sont comparables aux dystonies observées le matin au réveil.

Mouvements involontaires de milieu de dose

Les mouvements involontaires de milieu de dose apparaissent en période d'amélioration maximale des symptômes parkinsoniens, ils sont contemporains de taux plasmatique élevé de lévodopa. Ces dyskinésies peuvent apparaître précocement. Elles se caractérisent par des mouvements choréiques ou choréoathétosiques des membres (prédominant à l'extrémité), du cou ou du tronc, ou par des manifestations dystoniques de l'extrémité céphalique (visage grimaçant, blépharospasme, torticolis) [29–30]. Initialement ces symptômes restent d'intensité modérée, survenant dans des circonstances émotionnelles particulières, lors d'efforts intellectuels ou lors de l'exécution de gestes fins. Le patient est souvent anosognosique et ne présente aucune gêne fonctionnelle. Par la suite, l'intensité des mouvements s'accentue pendant la réalisation d'un mouvement ; participant au handicap, ces dyskinésies peuvent alors devenir douloureuses.

Chez certains patients, l'analyse chronologique attentive après un test aigu à la lévodopa permet d'observer la succession de dyskinésies de début de dose à caractère dystonique ou répétitif, puis de dyskinésies de milieu de dose de type choréique. Elles débutent volontiers au niveau du pied le plus atteint et gagnent ensuite le membre inférieur controlatéral, le tronc, les membres supérieurs et la face.

Autres formes de dyskinésies plus rares

Les myoclonies nocturnes des membres inférieurs peuvent être ressenties par le parkinsonien en dehors de tout traitement. Cependant, des myoclonies spontanées et d'action, de distribution multifocale, sont parfois observées dans les minutes qui suivent l'absorption d'une prise de lévodopa, disparaissant partiellement ou totalement lorsque l'efficacité clinique est obtenue, suggérant que ces myoclonies traduisent une stimulation dopaminergique intermédiaire.

Des dyskinésies diaphragmatiques apparaissent parfois au cours des périodes *on* et sont responsables d'une gêne respiratoire.

Certains patients souffrent *d'akathisie* se traduisant par une difficulté à rester immobile, avec des mouvements de pédalage ou de balancement du tronc. Ils éprouvent alors un besoin irrésistible de bouger, avec fréquemment un sentiment d'anxiété. Même si ce symptôme peut apparaître avant l'introduction d'un traitement par lévodopa, il est plus courant chez les patients traités et à tendance à s'aggraver au cours du temps.

Physiopathologie des dyskinésies [23]

Les principaux facteurs de risque pour la survenue des dyskinésies sont un âge de début précoce de la maladie et la dénervation dopaminergique (surtout quand les lésions dopaminergiques sont pures, avec une préservation des voies de sortie du striatum). L'intensité de cette dénervation intervient également, ce qui explique que les dyskinésies prédominent du côté où les symptômes sont plus sévères. Le dernier facteur est le traitement par lévodopa, même si les agonistes dopaminergiques en monothérapie peuvent également entraîner des dyskinésies avec une sévérité moindre, en tenant compte de sa durée mais également de la dose cumulée.

Au sein des noyaux gris centraux, c'est l'hyperactivité de la voie directe qui établit une connexion inhibitrice entre le striatum et le pallidum interne et la substantia nigra pars reticulata, *qui explique la survenue des dyskinésies. Cette hyperactivité est en lien avec des anomalies des neurotransmetteurs qui régulent cette voie directe [31].*

La physiopathologie des dyskinésies est en étroite relation avec des phénomènes de plasticité synaptique et de mémoire cellulaire au niveau des neurones du striatum. *Ainsi, une plasticité synaptique défectueuse s'associe à des modifications morphologiques des neurones épineux du striatum chez les parkinsoniens traités depuis plusieurs années par lévodopa, avec une diminution significative de la densité de la longueur des*

dendrites. Il existe ainsi à la fois des modifications fonctionnelles et morphologiques des neurones striataux susceptibles d'expliquer les dyskinésies. Des phénomènes postsynaptiques sont également incriminés, la dénervation dopaminergique et la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques induisant des modifications biochimiques durables des neurones striataux (tout particulièrement les « *medium spiny neurons* »). Si l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques est très souvent évoquée pour expliquer la survenue des dyskinésies, c'est plus spécifiquement la surexpression des récepteurs D_3 dans les régions motrices du striatum qui constitue un facteur déterminant dans l'induction de ces mouvements involontaires. À l'étage moléculaire, il faut également mentionner, dans la genèse des dyskinésies, le rôle des modifications d'expression des peptides striataux en fonction du type d'agent dopaminergique utilisé, l'augmentation des sites de liaison $GABA_A$ dans le pallidum interne et leur diminution dans le pallidum externe (avec une hypersensibilité de ces récepteurs dans la voie directe), enfin l'augmentation de l'expression d'une protéine ΔfosB dans le striatum lésé (protéine nucléaire ou facteur de transcription dont l'expression du gène est augmentée en réponse à des stimuli extracellulaires). Dans un modèle animal, cette expression est induite par les lésions de la voie nigrostriatale et peut se majorer après l'administration d'un agoniste D_1 de demi-vie courte entraînant parallèlement des dyskinésies. À l'inverse, un traitement par agoniste D_2 à demi-vie longue n'induit pas l'expression de cette protéine, les animaux ne développant pas de dyskinésies.

Les récepteurs glutamatergiques (NMDA, AMPA, mGluR) situés sur les épines dendritiques des *medium spiny neurons* paraissent aussi être impliqués dans la survenue des dyskinésies ; ils sont *particulièrement impliqués avec une cascade d'événements cellulaires qui altèrent la phosphorylation de ces récepteurs et leurs interactions avec des protéines.* En effet, chez le rat parkinsonien lésé à la 6-hydroxydopamine, on observe une augmentation de la phosphorylation d'une sous-unité NR2B de ce récepteur qui est majorée par un traitement chronique par lévodopa. Ces données expliquent l'effet antidyskinétique des antagonistes NMDA tels que l'amantadine.

D'autres neurotransmetteurs sont également impliqués : les récepteurs α2-adrénergique, sérotoninergique 5HT1A et 5HT2A, histaminergique H3 et cannabinoïde CB1. L'atteinte de ces systèmes constitue autant de voies de recherche dans la découverte potentielle de nouvelles thérapeutiques antidyskinétiques. Ces perturbations vont notamment entraîner une modification des patterns de décharge des cellules au sein des noyaux gris centraux et plus spécifiquement de la synchronisation des neurones.

Symptômes tardifs

Les signes tardifs se traduisent par des difficultés croissantes à la marche avec survenue de chutes, des troubles de la posture, des troubles de la parole et des troubles de la déglutition. Source d'invalidité, ils sont réputés peu dopasensibles.

Troubles de la marche paroxystiques : festination et *freezing* [2]

Progressivement, la marche s'exécute plus souvent à petits pas, avec une réduction de la longueur du pas et une limitation de la vitesse. Des phénomènes paroxystiques sont régulièrement observés, festination et *freezing*, occasionnant souvent des chutes et une perte d'autonomie. *La festination* se définit par une brusque augmentation de fréquence et une diminution d'amplitude de la marche ; le malade a alors tendance à courir après son centre de gravité en accélérant le pas. *Le freezing* peut être considéré comme une akinésie paroxystique de fonction (enrayage cinétique) touchant principalement, mais également non exclusivement, la marche (par exemple, la parole, les gestes) : les pieds restent collés au sol, le patient exécutant de petits pas sur place. Ces deux symptômes semblent significativement associés, la festination précédant volontiers le *freezing* ; ils s'intègrent dans le même cadre diagnostique du « *freezing of gait* ». Ces anomalies paroxystiques du contrôle rythmique des mouvements surviennent le plus souvent en condition *off* (90 % des cas) ; ils sont cependant inconstamment contrôlés par la dopathérapie. Plus rarement, ils seront même aggravés en condition *on* à l'acmé de l'action de la lévodopa.

Épidémiologie du *freezing*

Le *freezing* est moins fréquent lorsque la maladie de Parkinson débute par un tremblement ; il est en revanche presque constant lorsque les troubles de la marche sont inauguraux. Il est parfois cité comme l'un des premiers symptômes de l'affection ; il s'agit alors plus souvent d'une hésitation au démarrage que d'un blocage au cours de la marche. Sa fréquence augmente avec l'évolution et l'aggravation globale des symptômes : il affecte en moyenne 28 % des patients entre 2 et 5 ans d'évolution, 39 % entre 6 et 10 ans, 58 % au-delà de 10 ans [32]. Ce symptôme est corrélé à la durée d'évolution, la sévérité (au stade des fluctuations et des dyskinésies), à la présence et à la sévérité de l'atteinte axiale, à la présence d'une dysarthrie, d'une démence, d'un syndrome dysexécutif, enfin à la durée de la dopathérapie.

Caractéristiques cliniques et circonstances d'apparition

Le freezing se manifeste au cours de la locomotion dans différentes circonstances. Il apparaît à l'initiation de la marche, après le lever d'une chaise ou du lit, au cours du déplacement ou au demi-tour. Lorsque le pas est ébauché avec un piétinement sur place, on parle aussi de « bégaiement de la marche » ou « d'abasie trépidante ». Cliniquement, on observe de très petits pas, avec l'impression de tremblements des membres inférieurs sur place (« *shuffling* »). La durée moyenne des épisodes de *freezing* de la marche excède très rarement 10 secondes et rarement plus de 30 secondes. Le *freezing* de la marche est majoré par le stress, l'émotion, la peur, la fatigue, et peut être aussi déclenché par un stimulus visuel ou auditif. Dans d'autres cas, c'est le déroulement de la marche qui s'interrompt brutalement, induit par le franchissement d'un obstacle même virtuel (encadrement d'une porte), lors du demi-tour ou à l'approche du but. La réalisation d'une double tâche, motrice ou cognitive, représente un facteur classique de déclenchement d'un enrayage cinétique (porter en objet en marchant, s'exprimer en marchant…). Les facteurs émotionnels contribuent également à sa survenue : stress, anxiété, peur, joie, contrainte de se déplacer rapidement pour répondre à un appel téléphonique, pour traverser un passage piéton.

Le *freezing* de la marche peut être amélioré par l'obscurité. Ainsi, la fermeture des yeux peut le faire disparaître. Le déblocage peut être facilité par une flexion ample de la cuisse sur le bassin, comme si le patient souhaitait enjamber un obstacle imaginaire, ou grâce à l'utilisation d'une canne munie près du sol d'une languette de cuir que le patient doit franchir. Il arrive parfois également que, lors de la montée des escaliers, le parkinsonien puisse retrouver spontanément un rythme d'ascension et que cette montée aisée contraste avec la gêne habituelle observée à la marche. On peut évoquer l'effet des stimulations visuelles induites par la succession des marches, mais également l'influence d'un facteur attentionnel supplémentaire. Un tel phénomène traduit l'influence bénéfique potentielle des facteurs sensoriels sur ces blocages moteurs (amélioration de la marche en franchissant des lignes parallèles régulières sur le sol, par exemple). La montée des escaliers serait également plus « contrôlée » qu'une marche classique, faisant appel à des programmes moteurs moins automatiques et donc moins perturbés dans la maladie de Parkinson. De même, la marche est souvent plus aisée en milieu extérieur qu'à l'intérieur du domicile, où le patient est souvent moins attentif et doit se déplacer dans des espaces plus étroits et connus.

Les parkinsoniens présentent des difficultés à filtrer les informations sensorielles pertinentes vis-à-vis d'un plus grand nombre de stimuli environnementaux présents à l'intérieur de chez eux. En imagerie fonctionnelle, on observe chez des parkinsoniens souffrant de *freezing* un hypométabolisme pariétal postérieur et orbitofrontal prédominant du côté droit [33]. Ce circuit pariétofrontal serait plus spécifiquement impliqué dans l'intégration d'informations sensorielles et visuelles au cours de la marche, ce défaut d'intégration pouvant engendrer un phénomène de *freezing*. L'influence de facteurs attentionnels doit être souligné ; en effet, il arrive que le parkinsonien ne souffre plus de *freezing* de la marche au moment de l'examen, comme si l'attention accrue qu'il porte au moment de l'évaluation venait lever une certaine inhibition.

Soulignons que le *freezing* de la marche n'est pas spécifique de la maladie de Parkinson ; il est plus fréquent au cours des syndromes parkinsoniens atypiques.

Principales hypothèses physiopathologiques

Le *freezing* de la marche serait lié à une inhibition ou à un défaut d'exécution de programmes moteurs automatiques. Il pourrait être interprété comme une akinésie et une hypertonie paroxystiques; cependant, plusieurs études de cohorte n'ont pas mis en évidence de relation significative entre la rigidité, la bradykinésie segmentaire et la présence d'un *freezing* de la marche.

Le *freezing* peut être considéré comme un trouble du contrôle rythmique des mouvements, comme en témoigne l'existence d'anomalies des paramètres spatiaux et/ou temporels de la marche. Ainsi la fréquence de marche augmente-t-elle de façon exponentielle juste avant un épisode de *freezing* et de festination, avec une diminution de la longueur du pas et de la vitesse [34]. Il existe également chez ces patients des troubles discrets de la coordination temporelle et spatiale des deux membres inférieurs pendant la marche [35]. Une hypervariabilité des paramètres temporels (cadence et durée des cycles) et spatiaux (longueur des cycles) pourrait témoigner d'une atteinte spécifique du système des ganglions de la base qui s'observe aussi dans la maladie de Huntington.

Une nouvelle approche de la compréhension du mécanisme de *freezing* de la marche est basée sur l'analyse fréquentielle des mouvements des membres inférieurs et des activations musculaires précédant et accompagnant ce phénomène. La caractérisation précise de ces phénomènes a été réalisée par analyse spectrale (basée sur le signal de capteurs de pression dans les semelles précédant et accompagnant le *freezing*) [36]. La marche normale en dehors de tout *freezing* est caractérisée par une fréquence dominante dont le pic étroit est situé aux alentours de 1 Hz. Lors des phénomènes de *freezing*, un pic large dans la bande 3–6 Hz était retrouvé. Ce pic pouvait être facilement différencié d'un pic étroit dans la même bande, correspondant à un tremblement ou à une augmentation de la cadence dans les secondes précédant le *freezing*.

Troubles de la posture et instabilité posturale [37]

Les troubles de la statique rachidienne sont fréquents et s'intègrent dans le cadre des atteintes de la posture qui associent non seulement des troubles de l'orientation du rachis, mais aussi des troubles du contrôle postural responsable d'une altération de l'équilibre en lien avec la perte des réflexes de correction posturale.

À un stade évolué, chez certains patients, le dos apparaît courbé, la tête penchée en avant, les hanches et les genoux sont légèrement fléchis; aux membres supérieurs, les épaules sont en antéposition, les avant-bras en légère pronation et les coudes semi-fléchis avec les bras collés au corps. L'asymétrie des symptômes provoque volontiers une inclinaison latérale du tronc. Une scoliose est présente dans 40 % des cas de siège dorsal ou lombaire; la concavité de la scoliose est alors dirigée vers l'hémicorps où prédomine le syndrome extrapyramidal.

D'autres troubles posturaux, certes moins fréquents mais très invalidants peuvent également s'observer, comme une camptocormie au niveau cervical (« *dropped head* ») ou au niveau lombaire. Cette dernière se caractérise par une flexion majeure du tronc sur le bassin, aggravée par la station debout et la marche, et qui a pour particularité de disparaître totalement en décubitus dorsal ou lorsque le patient prend appui sur un support ou des cannes. Ce trouble de la statique rachidienne serait présent dans 3 à 7 % des cas, plus souvent chez les hommes présentant un syndrome akinétorigide évoluant depuis en moyenne 6 ans (extrêmes de 4 à 9 ans), au stade des fluctuations motrices, la camptocormie s'installant souvent rapidement sur une période de 12 à 15 mois [38–39]. La camptocormie est parfois fluctuante sur le nycthémère, souvent aggravée par la fatigue. Les autres signes axiaux tels que des enrayages cinétiques à la marche, des manifestations dysautonomiques et des troubles cognitifs, sont souvent associés. Une chirurgie vertébrale est un facteur déclenchant régulièrement évoqué.

Les radiographies objectivent l'inflexion du rachis dans les différents plans et des lésions en faveur de discopathies dégénératives. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du rachis peut révéler la présence d'une dégénérescence graisseuse des muscles paravertébraux postérieurs ou une atrophie musculaire massive des muscles lombaires, thoraciques ou cervicaux [39–40]. Au niveau cérébral, la surface de la région mésencéphalique apparaît statistiquement plus

petite chez des patients parkinsoniens souffrant d'une camptocormie par rapport à des parkinsoniens contrôles [40]. La surface de la protubérance sur les coupes sagittales est inversement corrélée à la sévérité de la camptocormie. Ces résultats apportent un argument en faveur de lésions des structures du tronc cérébral qui contrôlent la posture, impliquant notamment le noyau pédonculopontin et la voie réticulospinale.

Sur le plan physiopathologique, trois mécanismes sont avancés pour expliquer la survenue d'une camptocormie dans la maladie de Parkinson.

1. Djaletti et al. [41] avaient soulevé *l'hypothèse dystonique* devant certaines particularités de la camptocormie parkinsonienne s'exprimant par des douleurs paravertébrales, des variations diurnes et parfois une réponse positive après l'administration de lévodopa. Elle pourrait aussi être la conséquence de lésions vasculaires de la partie postérieure du putamen impliquée classiquement dans la physiopathologie des dystonies. Cependant, la camptocormie apparaît alors au décours immédiat de la formation de la lésion lenticulaire vasculaire. Ce cas de figure reste rare dans le cadre d'un processus dégénératif. L'analyse électromyographique de surface des muscles paravertébraux demeure limitée et ne permet pas le plus souvent d'objectiver des contractions paradoxales en faveur d'un phénomène dystonique.
2. Un dysfonctionnement de la voie réticulospinale pourrait également être en cause, ayant pour conséquence une majoration de *la rigidité axiale* source de cette déformation du rachis, cette voie étant principalement destinée aux muscles axiaux assurant un contrôle de la posture. Ces modifications posturales pourraient également être en lien avec une réduction du tonus postural antigravitaire affectant les muscles extenseurs, créant un déséquilibre au profit des muscles fléchisseurs.
3. L'hypothèse d'une *atteinte musculaire* est également évoquée. Wunderlich et al. [42] ont mis en évidence pour la première fois une myosite focale paraspinale confirmée par l'IRM, l'électromyographie et la biopsie musculaire chez un patient porteur d'une camptocormie compliquant un syndrome parkinsonien. Si l'hypothèse d'une association fortuite a été évoquée, d'autres observations identiques ont ensuite été rapportées par Schabitz et al. [43], la biopsie des muscles paravertébraux dorsolombaires révélant soit un aspect de myosite focale, soit des aspects plus variés (myopathie dégénérative plus ou moins spécifique, myopathie inflammatoire chronique, myopathie mitochondriale). Le point commun le plus souvent observé est un infiltrat inflammatoire, la présence de vacuoles bordées apportant un argument pour une atteinte musculaire secondaire à une neuropathie [44]. Ces anomalies musculaires sont cependant inconstantes, les résultats de la biopsie étant parfois normaux [39]. Deux autres hypothèses pourraient être émises pour expliquer cette atteinte musculaire :
   a. l'antéflexion progressive du tronc entraînerait à la longue une inflammation musculaire locale d'origine traumatique qui ensuite évoluerait pour son propre compte, s'associant à une souffrance neurogène périphérique induite par une compression canalaire des branches postérieures motrices des nerfs spinaux en lien avec les lésions rachidiennes scoliotiques dégénératives ;
   b. un processus dégénératif direct peut aussi être en cause dans le cadre d'une synucléinopathie. En effet, à un stade évolué de la maladie, des corps de Lewy ont été décrits à proximité des muscles paraspinaux, dans les corps cellulaires des neurones constituant les plexus sympathiques paravertébraux.

L'instabilité posturale, souvent décrite comme l'un des signes cardinaux de la maladie de Parkinson, est un signe tardif dans l'évolution. Elle est prépondérante aux stades 4 et 5 de Hoehn et Yahr. La forme la plus caractéristique de l'instabilité posturale est la rétropulsion, particulièrement évidente en station debout ; elle se manifeste également en station assise, rendant difficile le relèvement d'un siège, ou encore lors des activités motrices impliquant l'ensemble du corps (retournement, demi-tour). La rétropulsion se manifeste plus fréquemment dans les formes akinétorigides que dans les formes tremblantes de la maladie. Elle peut être spontanée ou favorisée par certaines circonstances (passage étroit, obstacle imprévu) ; le malade est alors déséquilibré tantôt vers l'avant, tantôt vers l'arrière. Cette instabilité posturale traduit la détérioration des réactions posturales

correctrices et la perte des coordinations entre posture et mouvement. Elle découle d'une désorganisation de la perception des référentiels posturaux verticaux. La restriction d'autonomie joue également un rôle, en particulier chez les malades qui passent beaucoup de temps au lit ou au fauteuil. Elle a pour conséquence de les maintenir en permanence appuyés en arrière, ce qui contribue à l'installation de la rétropulsion. Elle est également aggravée par certains troubles orthopédiques (équin des pieds, hyperlordose cervicale). Elle favorise les chutes avec des risques de traumatisme, source d'un handicap fonctionnel. L'instabilité posturale est le plus souvent peu sensible, voire résistante aux traitements dopaminergiques, suggérant l'implication d'autres systèmes, cholinergique et noradrénergique notamment.

Chutes

Elles constituent une situation très fréquente, surtout à un stade évolué. Leurs conséquences traumatiques sont source d'aggravation du handicap. La plupart des chutes sont dues à une *instabilité posturale* et sont donc peu influencées par les thérapeutiques dopaminergiques. Seule une minorité des chutes sont en rapport avec la bradykinésie en lien avec les réponses posturales compensatrices trop lentes ou trop limitées qu'elle entraîne. Dans ce cas, les chutes s'améliorent avec les traitements dopaminergiques. Un autre facteur majeur est la rigidité ; chez les chuteurs, les phénomènes compensateurs sont dépassés par l'hypertonie, avec des effets prononcés sur les adducteurs de hanche et/ou la diminution de la rotation et de l'inclinaison du bassin.

Les chutes peuvent également résulter d'autres mécanismes : chute accidentelle contre un obstacle, favorisée par la baisse d'acuité visuelle ; chute liée à l'hypotension orthostatique, immédiate après le lever ou après quelques mètres, s'accompagnant alors de sensations de malaise et témoignant de la dysautonomie ; chute liée à un déficit des ajustements posturaux survenant en l'absence de sensations vertigineuses, de syndrome cérébelleux ou de déficit proprioceptif (vers l'avant ou vers l'arrière à l'occasion d'un changement de direction ou d'un simple ralentissement ou même au cours de l'arrêt) ; chute par surdosage médicamenteux contemporaine d'épisodes aigus de mouvements involontaires choréoathétosiques (période de surdosage) ou balliques (période de début de dose). Rappelons que si les chutes apparaissent précocement dans le cours évolutif de la maladie, on évoquera une autre pathologie, telle qu'une paralysie supranucléaire progressive ou une atrophie multisystématisée.

Troubles de la parole

Les troubles de la parole limitent progressivement la communication avec l'entourage et les soignants, d'autant plus que l'écriture devient le plus souvent impossible à ce stade, avec notamment de nombreux enrayages. Ils se caractérisent par une dysphonie (altération des qualités acoustiques de la voix) et une dysarthrie (trouble de l'articulation de la parole). Cette dysphonie-dysarthrie touche les différents effecteurs de la chaîne parlée : la respiration, la phonation, les résonances (nasalisation), l'articulation labio-linguo-vélo-pharyngée et la prosodie (mélodie, intensité, durée, débit). Les systèmes qui concourent à la production de la parole sont atteints à des degrés divers : au début, les principaux dysfonctionnements concernent les étages respiratoire et laryngé, puis progressivement apparaissent les troubles de l'articulation. Tous les signes parkinsoniens s'expriment au niveau de la sphère ORL et contribuent en partie aux troubles de la voix et de la parole : principalement l'akinésie (de la langue, du larynx, des masséters) et l'hypertonie (du voile du palais, du larynx), mais aussi le tremblement (des lèvres, de la cavité buccale, de la langue, du larynx et du pharynx). En termes de classification, on parle le plus souvent pour la maladie de Parkinson de « dysarthrie hypokinétique » du fait de la diminution des mouvements.

La hauteur de *la voix* est plus aiguë que la normale, avec une diminution de la modulation de la fréquence fondamentale [45]. Son intensité devient plus faible, notamment en fin de phrase, pouvant aller jusqu'au chuchotement à un stade évolué, rendant la parole inaudible [46]. Le timbre de la voix est sourd et voilé (hypophonie), la raideur du voile du palais entraînant un nasonnement et un assourdissement de la voix. Parfois, en cas de tremblement surajouté des cordes vocales, elle devient chevrotante.

La *parole* peut être ralentie (bradylalie) avec un rythme irrégulier et une perte de la mélodie

caractéristique (dysprosodie), l'hypertonie entraînant une hésitation en début de phrase s'accompagnant d'émissions vocaliques discontinues avec des phénomènes de palilalie (répétition rapide de syllabes ou de mots). Le débit de la parole s'accélère (tachylalie ou festination orofaciale), s'associant à une dégradation de l'articulation; le discours devient d'autant plus incompréhensible que l'intensité de la voix décroît parallèlement, ces phénomènes s'amplifiant avec l'émotion et la fatigue. À un stade plus évolué, la parole devient bredouillée, l'hypokinésie se manifestant par une diminution de la quantité de parole s'associant à une restriction articulatoire du fait de l'ouverture insuffisante des lèvres et de la mandibule.

L'évolution de ces troubles de la parole est variable au cours de la journée, de même que la sensibilité aux traitements dopaminergiques. Une accentuation rapide de la dysarthrie peut annoncer une période de blocage; parfois, au contraire, la voix est meilleure en période *off*, alors que les dyskinésies laryngées de périodes *on* majorent cette dysarthrie avec des périodes de blocage verbal en début et en fin de phrase.

Troubles de déglutition

Les troubles de déglutition sont très souvent associés aux troubles de la parole et constituent un tournant dans le cours évolutif de la maladie en raison des risques de pneumopathies d'inhalation, de dénutrition et de déshydratation, sans oublier le retentissement psychologique du patient et de la famille. Ils sont fréquents au stade de déclin mais pas au stade initial de la maladie, ce qui les différencie des troubles de la voix. Ces troubles seront détaillés dans le chapitre des signes non moteurs dans le cadre de la dysautonomie.

Bibliographie

[1] Roze E, Coelho-Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21 : 1245–8.

[2] Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, et al. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : problématique clinique physiopathologique. Rev Neurol 2010; 166 : 158–67.

[3] Friedman A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset diease : clinical differences and similarities. Acta Neurol Scand 1994; 89 : 258–61.

[4] Defebvre L. Douleur et maladie de Parkinson. La Lettre du Neurologue 2009; 6–7 : 185–90.

[5] Riley D, Lang AE, Blair RDG, et al. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52 : 63–6.

[6] Vaserman-Lehuédée N, Vérin M. Douleurs de l'épaule et maladie de Parkinson. Rev Rhum 1999; 66 : 249–53.

[7] Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, et al. Where does Parkinson's disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61 : 413–26.

[8] Doty RL. Olfaction and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13 (Suppl. 3) : S225–228.

[9] Ponsem MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol 2004; 56 : 173–81.

[10] Ponsen MM, Stoffers D, Wolters ECh, et al. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81 : 396–9.

[11] Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease : possible implications for early diagnosis. Mov Disord 2001; 1 : 41–6.

[12] Huisman E, Uylings HBM, Hoogland PV. A 100 % increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. Mov Disord 2004; 19 : 687–92.

[13] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain 2000; 123 : 331–9.

[14] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38 % of 29 older men initally diagnosed with idioapthic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology 1996; 46 : 388–93.

[15] Gerschlager W, Münchau A, Katzenschlager R, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor : a review of 41 patients. Mov Disord 2004; 19 : 788–95.

[16] Wills AJ, Brusa L, Wang HC, et al. Levodopa may improve orthostatic tremor : cases report and trial of treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66 : 681–4.

[17] Katzenschlager R, Costa D, Gerschlager W, et al. [123I] -FP-CIT SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. Ann Neurol 2003; 53 : 489–96.

[18] Leu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M, et al. Myoclonus or tremor in orthostatism : an under-recognized cause of unsteadiness in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22 : 2063–9.

[19] Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology 1998; 51 (Suppl. 2) : S25–29.

[20] Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease; hypotheses on the only why, where and what. Mov Disord 2000; 15 : 3–8.

[21] Kempster PA, Frankel JP, Bovingdon M, et al. Levodopa peripheral pharmacokinetics and duration of motor response in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52 : 718–23.

[22] Melamed E, Bitton V, Zelig O. Episodic unresponsiveness to single doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators. Neurology 1986; 36 : 100–3.

[23] Derkinderen P, Vidailhet M. Dyskinésies provoquées par la L-dopa. Rev Neurol 2002; 158 : 7S92–101.

[24] Scharg A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. Brain 2000; 123 : 2297–305.

[25] Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R, et al. Do parkinsonian symptoms and Levodopa-induced dyskinesias start in the foot? Neurology 1994; 44 : 1613–6.

[26] Poewe WH, Lees AJ, Stem GM. Dystonia in Parkinson's disease : clinical and pharmacogical features. Ann Neurol 1988; 23 : 73–8.

[27] Muenter MD, Sharpless NS, Tyce GM, et al. Patterns of dystonia (« I-D-I » and « D-I-D ») in response to L-dopa therapy for Parkinson's disease. Mayo Clin Proc 1977; 52 : 163–74.

[28] Lhermitte F, Agid Y, Signoret JL. Onset and end-of-dose levodopa-induced dyskinesias. Arch Neurol 1998; 35 : 261–3.

[29] Nutt JG. L-dopa induced dyskinesias : review, observations, and speculations. Neurology 1990; 40 : 340–5.

[30] Poewe WH. Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1994; 44 (Suppl. 6) : S6–9.

[31] Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, et al. Levodopa-induced dyskinesias. Mov Disord 2007; 22 : 1379–89.

[32] Giladi N, McMahon D, Przedborsji S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. Neurology 1992; 42 : 333–9.

[33] Bartels AL, Bauke M, de Jong MD, et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. Mov Disord 2006; 21 : 1326–32.

[34] Nieuwboer A, Dom R, De Weerdt W, et al. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. Mov Disord 2001; 16 : 1066–75.

[35] Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2008; 27 : 1999–2006.

[36] Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, et al. Impaired regulation of stride variability in PD subjects with freezing of gait. Exp Brain Res 2003; 149 : 187–94.

[37] Tiffreau V, Preudhomme M, Defebvre L. Troubles de la statique au cours des affections neurologiques évolutives : syndromes parkinsoniens et pathologies musculaires. Rev Rhum 2010; [sous presse].

[38] Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77 : 1223–8.

[39] Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77 : 1229–34.

[40] Bonneville F, Bloch F, Kurys E, et al. Camptocormia and Parkinson's disease : MR imaging. Eur Radiol 2008; 18 : 1710–9.

[41] Djaletti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease. Characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. Mov Disord 1999; 14 : 443–7.

[42] Wunderlich S, Csoti I, Reiners K, et al. Camptocormia in Parkinson's disease mimicked by focal myositis of the paraspinal muscles. Mov Disord 2002; 17 : 598–600.

[43] Schäbitz WR, Glatz K, Schuhan C, et al. Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disease : focal myopathy of the paraspinal muscles mimicking camptocormia. Mov Disord 2003; 18 : 408–14.

[44] Charpentier P, Dauphin A, Stojkovic T, et al. Maladie de Parkinson, camptocormie et myosite focale paraspinale. *Rev Neurol* 2005; 161 : 459–63.

[45] Stelzig Y, Hochhaus W, Gall V, et al. Laryngeal manifestations in patients with Parkinson's disease. Laryngorhinootologie 1999; 8 : 544–51.

[46] Ramig LO, Bonitati CM, Lemke JH, et al. Voice treatment for patients with Parkinson's disease, development of an approach and preliminary efficacy data. J Medical Speech-language Pathology 1994; 2 : 191–209.

Signes non moteurs

CHAPITRE 6

J.-P. Azulay, T. Witjas, L. Defebvre

Dans la maladie de Parkinson, les signes moteurs ont longtemps été au centre de la prise en charge de la maladie. Depuis quelques années, les troubles non moteurs suscitent un nombre croissant de travaux de recherche et de développement ainsi qu'un regain d'intérêt chez les cliniciens qui désormais recherchent plus systématiquement ces troubles, de diagnostic et de prise en charge plus difficiles mais parfois ressentis comme plus gênants que les signes moteurs par les patients. Ces signes sont polymorphes, survenant parfois avant les signes moteurs mais compliquant toujours les stades les plus tardifs. Ils peuvent fluctuer comme les signes moteurs et être donc sous contrôle des voies dopaminergiques ou liés à la dégénérescence d'autres circuits neuronaux. Ces manifestations cliniques, qu'elles soient fluctuantes ou non, sont classées dans trois grandes catégories : psychocognitives (comprenant les troubles du sommeil), dysautonomiques et sensitivodouloureuses. Nous n'aborderons pas toutes les manifestations dans ce chapitre, certaines étant traitées dans d'autres chapitres de cet ouvrage, en particulier les signes cognitifs (chapitre 7) et les troubles comportementaux (chapitre 8).

Signes prémoteurs

Il est établi que la maladie de Parkinson peut avoir une phase dite prémotrice qui peut parfois durer plusieurs années. Les principaux signes sont la perte d'odorat, les troubles du comportement en sommeil paradoxal, l'anxiété, les troubles de l'humeur et la constipation. Des troubles de la vigilance, une apathie, des troubles sexuels sont d'autres manifestations non motrices qui pourraient survenir très précocement. Ces manifestations cliniques sont liées à des lésions neuropathologiques qui commencent dans le noyau dorsal du vague, dans le bulbe olfactif et le noyau olfactif antérieur, et qui vont progressivement « remonter » dans les structures sus-jacentes [1]. Des hypothèses sont également faites sur un début plus périphérique dans les neurones du système nerveux autonome de la moelle épinière, ou des tractus cardiaque, digestif ou génito-urinaire.

Grands types de signes non moteurs

Dysautonomie [2–4]

Les troubles du système nerveux autonome restent très variables d'un patient à l'autre, témoignant de l'extension des lésions anatomopathologiques à différentes structures : noyaux latéraux de l'hypothalamus, noyau dorsal du vague, locus coeruleus, noyau d'Edinger-Westphal, colonnes intermediolateralis de la moelle et ganglions sympathiques périphériques. Si la dysautonomie est en règle discrète, du moins les premières années, dans la maladie de Parkinson, ce qui la distingue de l'atrophie multisystématisée, les signes neurovégétatifs sont cependant constants au cours de l'évolution, notamment au stade des complications motrices, altérant principalement les fonctions digestives, cardiovasculaires, vésicosphinctériennes et respiratoires. L'intensité des symptômes est très variable d'un patient à l'autre, tantôt discrète, tantôt sévère et source de handicap avec une altération importante de la qualité de vie. Les traitements antiparkinsoniens sont susceptibles de révéler ou de majorer cette symptomatologie végétative, plus rarement de la contrôler.

Hypersialorrhée

Elle est fréquente dans la maladie de Parkinson, présente dans près de 80 % des cas. Très gênante, elle entraîne un inconfort social indéniable car s'avère très mal tolérée par l'entourage. La sécrétion salivaire est normale, cette hypersialorrhée résulte d'une stase salivaire par diminution des mouvements automatiques de déglutition et d'une continence labiale incomplète du fait de l'amimie. Initialement nocturne, elle peut devenir permanente. Sur le plan thérapeutique, les anticholinergiques peuvent réduire la production salivaire mais sont mal tolérés. L'instillation buccale d'un collyre atropinique ou l'application d'un patch de Scopoderm® sont également parfois efficaces. Les injections de toxine botulinique dans les glandes salivaires parotides et sous-mandibulaires ont été démontrées efficaces dans quelques essais, mais l'optimisation du protocole n'est pas achevée (rythme, doses, sites).

Troubles gastro-intestinaux [5–9]

Gastroparésie

Les motricités gastrique et œsophagienne sont ralenties, entraînant une symptomatologie variable à type de gêne épigastrique postprandiale, de sensation de réplétion gastrique, de nausées ou de vomissements. Cette gastroparésie est présente dans 50 % des cas. Les prises de lévodopa peuvent accentuer ces symptômes en retardant la vidange gastrique et en relâchant le sphincter du bas-œsophage, dont le dysfonctionnement peut être lié à la dégénérescence du noyau dorsal du vague. Ce dysfonctionnement peut être source d'un reflux gastro-œsophagien (brûlures et régurgitations acides). Le retard de vidange gastrique peut retentir significativement sur l'efficacité de la dopathérapie car il retarde l'arrivée de la lévodopa au niveau de son site d'absorption duodénal et l'expose plus longuement à l'activité dopa-décarboxylase de la muqueuse gastrique. La dompéridone, antagoniste dopaminergique, accélère la vidange gastrique et peut améliorer les symptômes. Cette thérapeutique contrôle également les nausées, qui sont le plus souvent d'origine iatrogène. Un traitement anti-reflux peut être envisagé selon les cas.

Constipation

Elle touche près de 60 % des patients parkinsoniens alors qu'on la rencontre dans 20 à 30 % de la population générale. Le temps de transit est allongé chez 80 % des patients pour se situer en moyenne au double de la normale (40 h/20 h). Par ailleurs, le suivi d'une cohorte de 10 000 sujets sur 24 ans a montré que ceux ayant moins d'une selle par jour avaient un risque multiplié par 4 d'avoir une maladie de Parkinson, suggérant que la constipation pouvait être une manifestation initiale prémotrice de la maladie. La constipation peut également être considérée comme un signe primaire de la maladie du fait de la présence de corps de Lewy et d'une réduction du nombre de neurones dopaminergiques au sein des plexus mésentériques du colon et de la sous-muqueuse.

La constipation a un fort impact négatif sur la qualité de vie et peut être responsable de complications lourdes : mégacôlon avec distension abdominale, pseudo-obstructions, occlusions mécaniques subaiguës par volvulus du côlon sigmoïde engageant le pronostic vital.

Les causes sont multiples ; elle est plus fréquente en fonction de la durée et de la sévérité de la maladie. Les principaux facteurs extrinsèques sont la réduction d'activité, la limitation des apports alimentaires et hydriques. Ont été également incriminés une baisse de la sécrétion digestive, un ralentissement de la motilité intestinale susceptible d'être majorée par un traitement anticholinergique, une déficience de la sangle abdominale et un dysfonctionnement de l'exonération rectale. Une diarrhée est plus rare, parfois provoquée par la lévodopa. La correction des troubles du transit chez le parkinsonien est en tout point celle qui peut être proposée dans la population générale : conseils hygiénodiététiques, traitement symptomatique par laxatifs non irritants (mucilages, laxatifs osmotiques ou lubrifiants, microlavements). Dans certains cas, les injections d'apomorphine peuvent contrôler les troubles de l'exonération. L'évacuation manuelle d'un fécalome peut être nécessaire.

Troubles de déglutition

La prévalence de la dysphagie dans la maladie de Parkinson est de 38 %. L'examen du transit oropharyngien est perturbé chez deux tiers des patients, on constate une altération des temps buccal (chute des aliments de la bouche ou accumulation des aliments, rarement fausses routes nasales) et pharyngolaryngé (lenteur de passage

du temps buccal au temps pharyngé, spasme diffus de l'œsophage, dilatation). Les anomalies salivaires (hypersalivation ou hyposalivation favorisée par la prise d'anticholinergique) et dentaires (fréquentes chez le sujet âgé), de même que certains symptômes (le tremblement de la langue et des lèvres, l'hypertonie des masséters, les dyskinésies linguales au stade des complications motrices), contribuent également aux difficultés de déglutition. C'est cependant l'akinésie buccolinguale qui est le principal facteur responsable, souvent conséquence des lésions du noyau du X. La présence de corps de Lewy dans les plexus mésentériques œsophagiens contribuent également très certainement à la survenue d'une dysphagie en réduisant le péristaltisme.

Les fausses routes sont fréquentes, parfois graves, compliquées d'épisodes de blocages des voies aériennes supérieures et de pneumopathies de déglutition ; les troubles de déglutition sont une cause classique de décès. Les signes de gravité des troubles de la déglutition sont : déshydratation, perte de poids récente et évolutive. La sensibilité de ces troubles à la lévodopa est, comme pour les autres signes axiaux de la maladie, souvent limitée. Néanmoins, des injections sous-cutanées d'apomorphine juste avant le repas peuvent être bénéfiques ; une forme dispersible de lévodopa peut également être utile. La texture alimentaire sera très souvent modifiée (aliments hachés ou mixés) avec pour les boissons l'utilisation d'eaux gazeuses ou gélifiées, d'une paille ou d'un verre à bec verseur.

Un traitement adapté des troubles dentaires ne doit pas être négligé, de même que la prise en charge de l'hypersialorrhée et d'un reflux gastro-œsophagien. La rééducation orthophonique est indispensable pour corriger la position de la tête qui, au moment de la déglutition, doit être penchée en avant (« menton bas »), en axant le travail de rééducation sur la motricité oro-bucco-linguale. La méthode LSVT (Lee Silverman Voice Treatment), méthode de rééducation de la dysarthrie, est susceptible d'améliorer la mobilité linguale et le temps de transit pharyngé (cette méthode est abordée dans le chapitre 15). La mise en évidence d'un défaut d'ouverture et de relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage peut être traitée par dilatation ou par injection de toxine botulinique dans le muscle cricopharyngien. Dans les formes plus évoluées, avec fausses routes itératives et amaigrissement important, l'indication d'une gastrostomie sera discutée au cas par cas avec le malade et sa famille, sans attendre un état de dénutrition avancé.

Hypotension artérielle orthostatique [10–12]

Elle est assez fréquente avec une prévalence de près de 60 % dans la maladie de Parkinson, corrélée, quand elle est symptomatique, avec la durée d'évolution, la sévérité de la maladie et les doses de lévodopa et d'agoniste dopaminergique (étude avec la bromocriptine). Cette prévalence augmente en cas de préexistence d'une hypertension artérielle systolique. Sur le plan physiopathologique, elle est due à une dysfonction sympathique cardiaque et vasomotrice alors que le reflexe barorécepteur est peu altéré. La prédominance des lésions du système sympathique en pré- ou postganglionnaire n'est pas clairement établie. L'hypotension orthostatique est définie par la perte, lors des 3 premières minutes (mais souvent plus tardive dans la maladie de Parkinson), du passage actif ou passif en orthostatisme de 20 mmHg de pression artérielle systolique ou de 10 mmHg de pression diastolique, éventuellement associée à des symptômes et corrigée par le retour en clinostatisme, s'accompagnant ou non d'une accélération du rythme cardiaque. Elle peut exister spontanément et sera, à un stade plus évolué, aggravée par les traitements antiparkinsoniens du fait de leurs effets vasodilatateur et sympathicolytique, justifiant une adaptation des doses si l'hypotension est symptomatique. La prescription de dompéridone, qui s'oppose aux effets périphériques des agents dopaminergiques, peut s'avérer utile. L'hypotension est tantôt asymptomatique, tantôt responsable (dans 20 à 25 % des cas), lors des changements de position trop rapides ou en période postprandiale, de lipothymies, de troubles visuels, d'une sensation d'asthénie, de sensations vertigineuses, d'une instabilité posturale, de chutes sans perte de connaissance ou plus rarement de syncopes.

Un traitement médicamenteux sera proposé si l'hypotension est symptomatique, sans omettre de suggérer systématiquement l'application des

petits moyens classiques : suppression des médicaments susceptibles d'induire ou d'aggraver une hypotension, port de bas de contention pour réduire la séquestration veineuse, surélévation de la tête du lit pour stimuler pendant la nuit le système rénine-angiotensine, éviter la station debout immobile prolongée, les levers brusques, les bains trop chauds qui provoquent une vasodilatation cutanée, favoriser les apports sodés pour augmenter le volume intravasculaire, fractionner les repas, réduire les apports d'hydrate de carbone d'absorption rapide et d'alcool et proposer un café à la fin du repas pour limiter la vasodilatation postprandiale.

La dompéridone et la fludrocortisone (Adixone®) ont été comparées et sont efficaces avec une légère supériorité de la dompéridone, qui agirait au niveau des récepteurs dopaminergiques présynaptiques des terminaisons sympathiques. La fludrocortisone augmente la volémie, elle est administrée en une prise le matin (de 50 à 300 µg par jour, par paliers de 50 µg/5 j). Ces principaux effets secondaires sont une hypokaliémie, des œdèmes des membres inférieurs, une hypertension artérielle de décubitus et une possible décompensation cardiaque incitant à la prudence chez les patients insuffisants cardiaques.

L'indométacine, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, s'est révélée efficace dans une étude portant sur un petit nombre de sujets par voie orale ou intraveineuse.

La pirydostigmine (Mestinon®) a amélioré 3 patients traités en ouvert.

Le seul produit ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication des maladies neurodégénératives est la midodrine (Gutron®), un sympathicomimétique qui élève les résistances artérielles et veineuses (posologie de 1 à 4 comprimés 4 fois par jour, soit 10 à 40 mg/j ; prendre le médicament 30 à 45 min avant le premier lever et le repas). Elle peut être responsable de flushs, de frissons, d'horripilation et surtout d'une hypertension artérielle nocturne (la dernière prise doit donc être proposée avant 16 h). La midodrine ne doit pas être associée aux IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase B) et à la bromocriptine (Parlodel®) [risque de poussées hypertensives], elle est déconseillée en association avec les digitaliques en raison du risque de bradycardie et de troubles de conduction.

Soulignons que les analeptiques cardiovasculaires (heptaminol [Heptamyl®], théoadrénaline + cafédrine [Praxinor®]) semblent peu efficaces.

Troubles vésicosphinctériens [13–17]

Compte tenu de l'âge moyen élevé des malades atteints de maladie de Parkinson, les troubles vésicosphinctériens sont fréquents, d'origine multiple, neurologique et non neurologique comme un obstacle prostatique chez l'homme ou un trouble de la statique pelvienne chez la femme rendant le diagnostic difficile. La fréquence des troubles urinaires est comprise entre 30 et 40 % de l'ensemble de la population, mais peut atteindre 70 % des patients après 5 ans d'évolution. Ces troubles témoignent de perturbations des mécanismes réflexes de la miction contrôlés au niveau spinal par le système sympathique thoracique et par le système parasympathique sacré, et au niveau supraspinal par des centres du déclenchement et de la continence situés dans le tegmentum pontis dorsolatéral et par deux zones corticales préfrontales. Le rôle des ganglions de la base est mal connu. La perte du contrôle inhibiteur exercé par ces structures sur les centres mictionnels de la vessie facilite des contractions désinhibées du détrusor à l'origine des signes irritatifs qui sont les plus fréquents : nycturie (60 %), urgenturies (30–50 %), pollakiuries (16–36 %). L'incontinence concerne moins d'un quart des patients et touche surtout les malades qui sont à un stade évolué de la maladie avec de gros troubles moteurs. L'association de signes irritatifs et obstructifs se voit dans 20 % des cas. La dysurie et les épisodes de rétention urinaire sont rares.

La tenue d'un calendrier mictionnel, la réalisation d'un bilan urodynamique (débitmétrie, cystomanométrie, urétromanométrie), parfois d'explorations électrophysiologiques périnéales et systématiquement d'une échographie des voies urinaires et du pelvis comportant une évaluation du résidu post-mictionnel, permettront de mieux comprendre la nature des troubles urinaires et d'orienter la prise en charge thérapeutique. Le bilan montre en général une hyperactivité du détrusor expliquant les troubles irritatifs.

Au début, de simples mictions impérieuses peuvent être acceptées lorsqu'elles n'entraînent pas de

gêne fonctionnelle. Les injections d'apomorphine et la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques ont montré, dans des études non contrôlées, une amélioration de la débitmétrie pour l'apomorphine et de la capacité vésicale pour la chirurgie. Le traitement dopaminergique, de façon générale a une action difficile à déterminer, des études ayant montré une augmentation des signes irritatifs, d'autres une accentuation de l'hypoactivité. De façon générale, les troubles sont moins sévères en phase *on* que *off*, ce qui justifie au préalable à toute démarche thérapeutique spécifique une optimisation du traitement de substitution dopaminergique.

Les anticholinergiques sont largement utilisés pour les signes d'hyperactivité chez le parkinsonien sans évaluation spécifique dans cette indication et malgré le risque de confusion. On utilise préférentiellement ceux qui franchissent peu ou pas la barrière (toltérodine [Detrusitol®] et chlorure de trospium [Céris®]), avec une posologie progressive afin d'éviter les risques de dysurie, voire de rétention qui nécessitent qu'on vérifie avant prescription puis régulièrement l'absence de résidu postmictionnel.

En cas de prédominance nocturne des troubles, les boissons seront supprimées après le dîner, le port d'un étui pénien peut être utile. La desmopressine est très efficace dans cette indication (Minirin® 20 μg en une prise par voie nasale administrée le soir au coucher), en surveillant une éventuelle hyponatrémie dont le risque est très élevé après 65 ans, contre-indiquant dès lors théoriquement sa prescription dans cette tranche d'âge. Le syndrome obstructif urinaire est rare dans la maladie de Parkinson idiopathique et doit, s'il survient tôt dans l'évolution, faire évoquer une atrophie multisystématisée ou un obstacle sur les voies urinaires.

On peut utiliser les para-sympathico-mimétiques directs (urécholine) ou indirects (anticholinestérasiques) à doses progressives en l'absence de contre-indications cardiovasculaires. Il existe cependant un risque d'aggravation d'un éventuel spasme du sphincter strié.

Les sympathicolytiques qui bloquent les récepteurs α-adrénergiques (alfuzosine [Xatral®], tamsulosine [Josir®]) réduisent l'hypertonie du sphincter lisse du col vésical ; ils peuvent cependant aggraver une hypotension orthostatique, justifiant une posologie progressive.

Les myorelaxants sont utiles pour lever une hypertonie du sphincter strié (benzodiazépines : Dantrium®, Liorésal®) ; des infiltrations locales de xylocaïne ou de toxine botulinique seront parfois tentées avec succès.

D'autres traitements sont possibles, mais ils seront envisagés ponctuellement devant une vessie neurologique résistante aux thérapeutiques médicales précédemment citées. En cas de rétention, des autosondages seront proposés, mais sont souvent difficiles à réaliser ; une sphinctérotomie endoscopique améliorera une dysurie et une rétention avec un risque d'incontinence ; une incontinence urinaire par hyperactivité vésicale pourra justifier une entérocystoplastie d'agrandissement ou des interventions neurochirurgicales (radicellectomie partielle, implantation d'un stimulateur médullaire).

Enfin, l'implantation d'un sphincter artificiel sera envisagée en cas de fuites par insuffisance sphinctérienne. Il faut rappeler dans ce chapitre l'échec fréquent des interventions sur la prostate chez le parkinsonien et le risque élevé d'incontinence postopératoire.

Troubles sexuels [18–22]

La fréquence des troubles sexuels est certainement sous-estimée dans la maladie de Parkinson, car ils ne sont que rarement évoqués lors de la consultation alors qu'ils représentent une gêne indéniable et un facteur important de perte de qualité de vie. Les symptômes extrapyramidaux (tremblement, akinésie, hypertonie, mouvements involontaires) constituent une gêne importante pour l'expression de la sexualité. La fonction sexuelle est perturbée dans plus de 50 % des cas sans relation directe avec la sévérité de la maladie, plus souvent chez l'homme, sous forme d'une dysfonction érectile (60 % des patients) qui s'aggravera progressivement avec l'installation à terme d'une impuissance, d'un trouble de l'éjaculation (prématurée, retardée ou absente) ou d'une diminution de la sensation orgasmique.

Chez la femme, les troubles les plus fréquents sont le vaginisme favorisé par la perte de lubrification, une dyspareunie et une anorgasmie à l'origine de conduites d'évitement fréquentes. Une diminution de la libido est également observée dans la moitié des cas.

La satisfaction du partenaire non malade est directement liée au handicap moteur du patient avec un retentissement psychologique indéniable (insatisfaction pour deux tiers des couples, surtout si l'épouse est atteinte). Ces troubles sexuels sont souvent mixtes, avec une origine organique et psychogène (anxiété, dépression, tension au sein du couple). Ils sont favorisés par les modifications corporelles responsables d'une sensation de perte du pouvoir de séduction justifiant une prise en charge spécialisée et parfois un bilan étiologique plus complet à la recherche d'une cause vasculaire, métabolique (diabète) ou endocrinienne associée. Il faut toujours s'enquérir des traitements médicamenteux susceptibles de majorer ces troubles (psychotropes, antihypertenseurs, β-bloquants prescrits pour contrôler un tremblement).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les différents troubles de la fonction sexuelle et les doses ou la durée du traitement par lévodopa. Sur le plan thérapeutique, on peut proposer spécifiquement pour la dysfonction érectile des injections sous-cutanées d'apomorphine (Apokinon®) ou, en l'absence de contre-indications, la prescription de sildénafil (Viagra®), dont l'efficacité a été montrée dans une étude sur 12 patients parkinsoniens ayant une dysfonction érectile. Les autres inhibiteurs de la phosphodiestérase ont certainement une efficacité comparable, mais n'ont pas fait l'objet d'une étude spécifique. Chez la femme, la maladie de Parkinson n'est pas une contre-indication à un traitement hormonal local ou général. Des thérapies de couple seront également conseillées au cas par cas.

Des conduites d'hypersexualité avec augmentation de la libido sont observées chez 10 % des malades prenant des agonistes dopaminergiques. L'augmentation de la libido peut se traduire par une consommation compulsive de pornographie, par un harcèlement du conjoint ou par des comportements sexuels inappropriés (voyeurisme, exhibitionnisme, frotteurisme, plus rarement fétichisme, travestisme, zoophilie…) entraînant des problèmes conjugaux importants. Parfois, ces troubles s'associent à d'autres troubles des conduites pulsionnelles (jeux, dépenses, boulimie) ou s'inscrivent dans un contexte plus large de syndrome de dysrégulation dopaminergique qui est traité dans un autre chapitre de cet ouvrage.

Leur prise en charge implique une bonne information des patients et de leurs conjoints avant la prescription d'agonistes dopaminergiques concernant les principaux effets secondaires, notamment les modifications de la libido. Il faut dépister la survenue d'effets secondaires nouveaux à chaque consultation et arrêter si nécessaire les agonistes en cas de troubles gênants.

Troubles respiratoires

Les troubles respiratoires observés dans la maladie de Parkinson sont multiples et de gravité variable. Souvent méconnus ou sous-estimés, ils peuvent faire craindre une pathologie pulmonaire ou cardiaque évolutive. L'altération de la fonction pulmonaire et des muscles respiratoires est fréquente chez les parkinsoniens, même si les patients se plaignent rarement de dyspnée. Les plaintes fonctionnelles sont variées : simple difficulté respiratoire à l'effort, parfois l'expression clinique est plus bruyante avec des sensations d'oppression thoracique, de blocage respiratoire avec dyspnée, parfois de précordialgies associées. Ces troubles respiratoires sont corrélés à la sévérité du syndrome parkinsonien et à la durée de la maladie. Ils s'observent essentiellement lors des périodes *off* dans le cadre de fluctuations non motrices dysautonomiques (voir plus bas). Plus rarement, ils apparaissent au cours des périodes *on* ; on parle alors de dyskinésies respiratoires liées à une mauvaise coordination entre les muscles de la cage thoracique et des voies aériennes supérieures. Ils peuvent être la conséquence des troubles de déglutition avec des épisodes d'hypoxie ou de perte de connaissance contemporains des fausses routes. La nuit, les difficultés respiratoires sont liées aux fausses routes salivaires nocturnes, au reflux gastro-œsophagien ou au syndrome d'apnées du sommeil. Les principales conséquences sont une stase des sécrétions bronchiques et des risques de surinfection.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence une diminution de la force effective des muscles respiratoires (syndrome restrictif) et une tendance à l'obstruction des voies aériennes supérieures (syndrome obstructif), conséquence d'une dysynergie entre les muscles lisses des voies aériennes supérieures et les muscles striés de la cage thoracique [23]. Ces perturbations restent parfois infracliniques. Chez le parkinsonien, si la

perception subjective de la dyspnée est émoussée au repos, au contraire, elle se majore à l'effort avec une réduction de la force des muscles respiratoires (les pressions inspiratoires et expiratoires maximales par mesure buccale sont diminuées) [24]. La lévodopa a un effet bénéfique sur cette sensation subjective de dyspnée, alors que l'augmentation des pressions respiratoires et expiratoires maximales reste minime.

L'efficacité des traitements antiparkinsoniens sur ces troubles est variable d'un patient à l'autre avec une importante diversité des réponses ventilatoires après administration de lévodopa [25]. Parfois, l'effet est bénéfique sur la fonction respiratoire, avec régression complète des plaintes fonctionnelles sous lévodopa ou apomorphine ; parfois, on ne constate aucun changement. La kinésithérapie respiratoire est souvent utile. Il ne faut pas méconnaître non plus les effets secondaires respiratoires potentiels des médicaments antiparkinsoniens tels qu'une polypnée contemporaine des dyskinésies de milieu de dose provoquées par la lévodopa, ou plus rarement une fibrose pulmonaire ou une valvulopathie induite par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

Autres troubles neurovégétatifs

Classiquement, *l'hyperséborrhée* est assez fréquente dans la maladie de Parkinson, intéressant le cuir chevelu, la face et le cou ; elle donne un aspect de visage pommadé. Elle peut justifier d'un traitement local. Une diminution du clignement palpébral et des épisodes de blépharospasme peuvent être la source de conjonctivites, de blépharites, voire de kératites traitées par larmes artificielles et traitements locaux symptomatiques.

Les troubles vasomoteurs se caractérisent par une froideur des extrémités associée à un œdème des membres inférieurs ou plus rarement des mains avec un aspect cyanosé des téguments. Les œdèmes sont facilités par la station assise prolongée et l'absence d'exercice physique. Ils sont parfois majorés par certains traitements tels que l'amantadine (Mantadix®), s'associant alors à un livedo réticularis, et les agonistes dopaminergiques.

L'atteinte des systèmes dopaminergiques est responsable *d'anomalies de la thermorégulation* [26]. Les parkinsoniens se plaignent volontiers de sensations de froid ou de chaud et *de troubles de la sudation* (hyper- ou hypohidrose), en particulier de la tête, du cou, du tronc et des mains, parfois de tout le corps avec un caractère asymétrique [27]. Ces troubles peuvent disparaître sous dopathérapie. Des crises sudorales parfois intenses peuvent survenir, accompagnées d'hyperthermie, de thermophobie, de tachycardie et de tachypnée dans les formes évoluées de la maladie, notamment au cours de périodes de blocage sévère avec ou sans tremblement (ces crises sont améliorées avec l'augmentation du traitement antiparkinsonien), mais également au cours des périodes *on* avec dyskinésies intenses. Des épisodes hyperthermiques avec confusion, proches du syndrome malin des neuroleptiques, sont également rapportés après un sevrage brutal en lévodopa chez des parkinsoniens évolués, et constituent une véritable urgence médicale. Il faut alors reprendre la dopathérapie en association aux mesures de réanimation et au dantrolène. Des états d'hypothermie sévères sont également décrits.

L'amaigrissement reste non spécifique, puisqu'il peut accompagner de nombreuses affections neurologiques dégénératives. Il résulte le plus souvent de l'action conjointe d'une anorexie (trouble primaire de l'appétit lié à une atteinte hypothalamique), des difficultés d'alimentation liées aux troubles moteurs, d'une gêne à la déglutition, d'un syndrome dépressif et de la polythérapie. Parfois inaugurale, la perte de poids se corrige volontiers après l'instauration d'un traitement antiparkinsonien. Le poids est un bon indice à surveiller tout au long de la maladie. Un amaigrissement rapidement évolutif est très souvent contemporain d'une majoration de la symptomatologie extrapyramidale, surtout au stade des complications motrices quand les dyskinésies sont importantes, ou d'une majoration du syndrome dépressif.

Les troubles pupillaires restent discrets, sous la forme d'une légère diminution du diamètre pupillaire lors de l'illumination qui peut être aggravée par la prise d'anticholinergiques. Ils seront alors responsables d'une mydriase avec flou visuel.

Troubles sensitifs

Douleurs et phénomènes sensitifs sont très fréquents et concernent de 40 à 70 % des patients parkinsoniens selon les études. Habituellement

tardives dans l'évolution, les manifestations sensitivodouloureuses peuvent être inaugurales dans près de 20 % des cas [28] alors qu'elles sont dans un tiers des cas fluctuantes et présentes en phase *off*. Elles sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, en cas de formes akinétorigides et s'il existe des troubles du sommeil et un syndrome dépressif [29].

On distingue classiquement [30] cinq types de douleurs dans la maladie de Parkinson : dystoniques, musculosquelettiques, radiculaires/neuropathiques, akathisiques et neuropathiques centrales ou primaires.

D'autres auteurs ont proposé, en partant de la physiopathologie, de regrouper ces types de manifestations en deux grandes catégories : une première dite « *mécanique périphérique* » qui réunirait les crampes musculaires dystoniques, les dyskinésies biphasiques, les douleurs liées aux déformations du squelette et des articulations, et une seconde dite « neuropathique centrale ou primaire » [31–33].

Douleurs mécaniques périphériques

Dans ce cadre, les manifestations douloureuses sont directement liées à l'état moteur du patient et au statut dopaminergique. Il s'agit le plus souvent de torsions douloureuses des orteils ou du pied, parfois de la main, plus rarement de la région cervicale et du tronc. Ces douleurs peuvent être dans ce cas contrôlées par l'adaptation des traitements antiparkinsoniens, alors que les antalgiques se révèlent le plus souvent inefficaces. Les *dystonies du petit matin*, particulièrement douloureuses, peuvent justifier la prescription d'injections sous-cutanées d'apomorphine ou de toxine botulinique dans l'extenseur propre du gros orteil ou dans le muscle jambier postérieur en cas de pied en varus équin. Les douleurs musculaires sont moins fréquentes au cours des dyskinésies de milieu de dose, s'exprimant par des mouvements choréiques, sauf quand ces dyskinésies sont intenses.

On peut rapprocher des douleurs liées aux troubles moteurs celles qui sont influencées par l'absence de mobilité dont la cause principale est rhumatismale, sous forme essentiellement d'arthrose. Ces *douleurs articulaires* intéressent les épaules, le rachis cervical et lombaire, les genoux, justifiant le recours à un traitement symptomatique (antalgiques et/ou anti-inflammatoire) et à une kinésithérapie.

Des *douleurs radiculaires/neuropathiques* (névralgie cervicobrachiale, sciatalgie) ou tronculaires (exacerbation de paresthésies d'une compression du nerf médian lors de phases de tremblement important) sont possibles, justifiant de rechercher une pathologie associée (hernie discale, canal lombaire étroit) mais en restant prudent quant aux indications chirurgicales souvent mises en échec. Elles sont volontiers décrites au cours des périodes *on* avec dyskinésies importantes (radiculalgie cervicale au cours de mouvements anormaux du cou, par exemple).

Des *douleurs liées directement aux déformations articulaires* existent surtout chez la femme et dans les formes akinétohypertoniques. Ces déformations articulaires ne sont pas associées à une mobilité pathologique des articulations, ou à des anomalies radiologiques. L'intensité des douleurs est moindre que celle rapportée dans les pathologies inflammatoires rhumatismales. Les déformations les plus typiques de la main peuvent donner une main pseudorhumatismale avec coup de vent cubital, adduction du pouce, flexion des articulations métacarpophalangiennes et extension des interphalangiennes proximales et distales. Il existe souvent des troubles vasomoteurs associés. Parfois, dans les formes plus évoluées, le poignet est fléchi, le poing fermé avec extension des articulations métacarpophalangiennes et flexion des interphalangiennes proximales. Pour le pied, l'attitude la plus classique est en varus équin avec orteils en griffe et parfois coup de vent péronier. Au niveau du rachis, on peut observer à un stade évolué de l'affection une scoliose dorsale ou dorsolombaire (30 à 60 % des cas) liée au déséquilibre postural engendré par l'asymétrie du syndrome parkinsonien (convexité homolatérale aux symptômes prédominants) associée à une exagération de l'hypertonie des masses musculaires responsable de douleurs articulaires et musculotendineuses exacerbées par la marche. Une cyphose dorsale s'associe fréquemment à une attitude en flexum des hanches et des genoux. Plus rarement apparaît une flexion majeure du tronc sur le bassin (camptocormie) ou une inclinaison latérale très marquée (Pisa syndrome) dont les mécanismes ne sont pas univoques (hypertonie, dystonie,

déficit…) et s'avèrent à l'origine de douleurs mécaniques importantes en orthostatisme.

Douleurs neuropathiques centrales ou primaires

Dans ce cadre, les douleurs sont dues à des modifications des mécanismes de perception et d'intégration des voies nociceptives. On observe dans la maladie de Parkinson des pertes cellulaires et des corps de Lewy dans les deux voies de la perception de la douleur (voie spinothalamique latérale et voie spinoréticulothalamique médiale), en particulier au sein du noyau parabrachial, du locus coeruleus et de la substance grise périaqueducale [34,35]. Ces lésions pourraient expliquer une intégration somatosensorielle anormale dans les ganglions de la base. Ceux-ci joueraient un rôle de «*gating*» dans les perceptions douloureuses (surtout noyau caudé et système limbique) avant l'accès du message à la conscience. Les manifestations sont des paresthésies, des sensations d'étau, de brûlure ou de froid intense. Elles prédominent sur le côté le plus atteint ou peuvent toucher les organes profonds (abdomen, vessie, oropharynx, pelvis…) [36]. Elles sont plus fréquentes en cas de syndrome dépressif et de troubles du sommeil. À l'examen clinique, la sensibilité douloureuse, souvent considérée comme normale, peut être affectée, avec une sensibilité accrue aux stimuli douloureux, le seuil de douleur à la chaleur et à la douleur étant abaissé par rapport à des sujets contrôles [37] et corrigé au moins en partie par l'administration de lévodopa [31]. La prise en charge de ces douleurs est difficile alors que leur retentissement sur la qualité de vie est important. La réponse aux traitements dopaminergiques est inconstante mais doit être recherchée en priorité. Les antidépresseurs tricycliques et les traitements des douleurs neuropathiques (gabapentine, prégabaline) peuvent être efficaces, les stratégies prises dans le traitement de la douleur neuropathique chronique peuvent être appliquées ici également (psychothérapie, relaxation, neurostimulation à visée antalgique).

Ces douleurs semblent parfois en relation avec la dysautonomie, s'accompagnant de sudations profuses et d'une hypotension orthostatique. Les patients se plaignent également parfois de céphalées. La fréquence de ces douleurs de siège postérieur (occipitonuquale) avoisinerait 35 %, s'associant à une pesanteur ou à une sensation de chape de plomb sur les épaules. Présentes le matin au réveil, elles sont habituellement dopasensibles. Les céphalées sont également parfois iatrogènes, induites par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

Certains patients souffrent également d'*akathisie*, impression désagréable les obligeant à bouger et à changer de position sans cesse, à frictionner et étirer leurs membres. Ces symptômes sont à rapprocher du syndrome des jambes sans repos, impatience des membres inférieurs qui se traduit par des paresthésies ou des sensations de brûlure des extrémités distales des membres inférieurs apparaissant au décubitus, calmées par la marche, obligeant les patients à déambuler sans cesse et parfois responsables d'une insomnie. Cette symptomatologie douloureuse peut être contrôlée par les traitements antiparkinsoniens classiques.

Troubles du sommeil et de la vigilance

Dans la maladie de Parkinson, la qualité du sommeil est très souvent perturbée. Cette donnée est rapportée par plus de trois quarts des patients sous forme principalement d'une insomnie [38]. La fréquence des troubles du sommeil croît avec le degré de handicap moteur. Les troubles du sommeil sont, avec la dépression et la dépendance, les facteurs les plus déterminants de la qualité de vie du patient et du conjoint, dont le sommeil est également perturbé par les troubles du patient. Les rythmes circadiens sont désorganisés du fait des lésions des centres régulateurs du sommeil : locus coeruleus, noyaux raphés médians du pont et noyau pédonculopontin. En dehors de l'âge, de nombreux facteurs contribuent aux réveils nocturnes dans la maladie de Parkinson. Les éveils peuvent être dus aux troubles sphinctériens nocturnes (nycthurie, incontinence liée aux troubles sphinctériens ou aux difficultés pour se lever), aux difficultés motrices (akinésie nocturne et réapparition des symptômes en seconde partie de nuit, rigidité), aux mouvements anormaux (tremblement, dystonie nocturne ou matinale, myoclonies, mouvements périodiques du sommeil), aux douleurs (crampes localisées ou diffuses, lombalgies), à un état anxiodépressif, à des troubles du

comportement du sommeil paradoxal, à un syndrome des jambes sans repos avec mouvements périodiques du sommeil, et enfin à des apnées obstructives du sommeil.

Insomnie [38,39]

L'insomnie est définie comme une quantité insuffisante de sommeil ou un sentiment de sommeil non réparateur. Elle est considérée comme primaire dans la maladie de Parkinson une fois que les grands mécanismes perturbateurs externes cités précédemment ont été exclus. Elle peut concerner l'initiation (liée à l'anxiété, induite par certains traitements : sélégiline, agonistes dopaminergiques, amantadine, lévodopa en début de traitement), le maintien du sommeil avec éveils multiples, ou s'avérer être une insomnie de réveil précoce en deuxième partie de nuit avec hyperactivité, signe d'alerte fréquent d'un mécanisme de dysrégulation dopaminergique débutant. Les difficultés du maintien sont les plus fréquentes (environ 75 % des cas). Le trouble consiste en une fragmentation du sommeil avec des réveils spontanés au cours de la nuit qui favoriseront une somnolence diurne. Les symptômes extrapyramidaux peuvent réapparaître au cours des périodes d'éveil, surtout au stade des complications motrices, justifiant alors des prises nocturnes de lévodopa (par exemple sous forme dispersible proposée dans la nuit en cas d'éveil spontané, et dont l'efficacité est souvent bien meilleure qu'une prise unique de lévodopa sous forme retard au coucher). Les tracés électroencéphalographiques nocturnes démontrent que les différents stades du sommeil sont perturbés dans la maladie de Parkinson : raccourcissement de la durée totale du sommeil, délai d'endormissement plus long, multiples éveils en stades 1 et 2 du sommeil lent, réduction des complexes K et des formations en fuseau du sommeil lent. Des mesures d'hygiène classiques seront systématiquement proposées pour tenter de maintenir un rythme circadien ; d'autres seront proposées au cas par cas : adaptation du traitement pour contrôler les troubles moteurs (akinésie et dystonie), traitement des troubles sphinctériens, des douleurs. Les benzodiazépines et les molécules analogues (zolpidem, zopiclone) sont largement utilisées, mais majorent le risque de chutes chez les patients âgés. Les tricycliques sédatifs peuvent être utiles, mais il faut se méfier des effets anticholinergiques chez un patient ayant des troubles cognitifs. Chez le patient ayant des troubles cognitifs importants, ou des rêves très vécus, la clozapine peut être utile à petite dose et avec les précautions d'usage concernant le dépistage de sa toxicité hématologique. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques a montré qu'elle améliorait le sommeil, de même que les agonistes dopaminergiques de longue durée d'action qui permettent un contrôle sur 24 heures des signes moteurs.

Comportements nocturnes anormaux

Une augmentation des rêves est classique dans la maladie de Parkinson, et près d'un tiers des patients ont des rêves très vécus sous traitement dopaminergique. Ces rêves très vécus sont souvent précurseurs d'hallucinations diurnes. Les patients s'en plaignent peu, et dans le cas contraire la seule mesure adéquate est la réduction de la dose nocturne d'agents dopaminergiques. De brefs épisodes confusionnels avec désorientation temporospatiale, agressivité, agitation, propos incohérents et hallucinations peuvent également apparaître. S'ils ne semblent pas liés à la dose ou aux horaires des prises médicamenteuses, ils peuvent faire craindre dans certains cas une décompensation psychiatrique à la faveur d'une augmentation du traitement antiparkinsonien. Il faudra alors rechercher systématiquement un facteur déclenchant (infection, troubles métaboliques, automédication…).

Des troubles du comportement en sommeil paradoxal (*REM-sleep behavioral disorder* [RBD] des Anglo-Saxons) entrent dans le cadre des parasomnies. Il s'agit de comportements moteurs normaux non akinétiques [40] présents chez près de la moitié des patients. Ils font partie des signes pouvant entrer dans la phase prémotrice de la maladie de Parkinson et plus largement des α-synucléinopathies (atrophie multisystématisée, démence à corps de Lewy), précédent parfois de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs [41]. La relation avec la maladie de Parkinson est argumentée par l'émergence d'un syndrome parkinsonien chez 38 % des patients initialement diagnostiqués comme porteurs d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique [42] et par la démonstration en

tomographie d'émission de positons d'une dépopulation des neurones dopaminergiques mésencéphaliques dans des cas de troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathique [43]. Il s'agit de véritables rêves animés qui peuvent être responsables d'actes auto- ou hétéroagressifs. Le vécu onirique se manifeste par un comportement agressif et parfois très violent, des terreurs nocturnes avec agitation verbale et/ou motrice (mouvements et paroles élaborés), des propos incohérents, une errance nocturne avec désorientation [43]. Le premier épisode paroxystique survient en moyenne 1 heure après l'endormissement, lors du premier épisode de sommeil paradoxal ; les suivants se répètent par intermittence, plus intenses habituellement au petit matin, laissant parfois le souvenir de rêves ou de cauchemars angoissants voire terrifiants. Ces troubles du comportement surviennent spécifiquement en phase de sommeil paradoxal, comme le démontrent les enregistrements polysomnographiques avec disparition de l'atonie musculaire normalement enregistrée au cours de ces périodes de sommeil, dont la durée totale est diminuée au cours de la nuit. Ainsi le sommeil paradoxal sans atonie musculaire pourrait-il présenter une forme préclinique de ces troubles [44]. Ce syndrome est lié à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques (lésions du complexe *locus coeruleus-subcoeruleus* et peut-être du noyau pédonculopontin).

Sur le plan thérapeutique, c'est le clonazépam (Rivotril®) qui sera proposé en première intention, à faible dose le soir au coucher (0,5 à 1 mg), en évitant en revanche les tricycliques susceptibles d'exacerber les symptômes tout en aménageant les prises vespérales de lévodopa et en diminuant les agonistes dopaminergiques. La clozapine (Leponex®), neuroleptique atypique, serait susceptible d'améliorer ces troubles [45], ainsi que la mélatonine.

Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques du sommeil

Les patients se plaignent de paresthésies, de crampes ou de brûlures des mollets et des cuisses, avec un besoin impérieux de bouger les membres inférieurs qui est calmé par la marche. Il survient dans 15 % des cas, notamment en début de nuit ; il peut alors gêner l'endormissement et s'associe volontiers à des mouvements périodiques du sommeil (15 % des cas), uni- ou bilatéraux, caractérisés par des mouvements de retrait en triple flexion des membres inférieurs survenant de façon répétitive toutes les 20 à 40 secondes et qui durent quelques secondes, entraînant une fragmentation du sommeil (microéveils ou éveils complets dans les formes sévères). Ces mouvements peuvent également être présents aux membres supérieurs. Les patients n'en ont pas toujours conscience ; ils sont souvent signalés par le conjoint et peuvent être facilement mis en évidence par un enregistrement électromyographique couplé à la polysomnographie (quatre mouvements successifs espacés de 4 à 90 secondes sont nécessaires pour caractériser une période de mouvements périodiques, l'index des mouvements périodiques est pathologique s'il est supérieur à cinq par heure de sommeil). Ils doivent être distingués des myoclonies physiologiques d'endormissement et des myoclonies nocturnes (plus brèves, elles siègent aux extrémités) ; fréquentes chez les parkinsoniens, elles sont favorisées par un traitement chronique en lévodopa. Le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques du sommeil sont améliorés par les agonistes dopaminergiques (le ropinirole et le pramipexole ont une AMM dans cette indication), notamment le soir au coucher. Le clonazépam, certains antiépileptiques comme la gabapentine ou la prégabaline peuvent également être proposés, plus exceptionnellement l'apomorphine en sous-cutanée. Rappelons qu'il faut réaliser systématiquement un bilan métabolique à la recherche d'une carence martiale associée. À noter enfin que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent aggraver ces symptômes.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Il concerne 50 % des patients parkinsoniens. D'expression modérée à sévère, il est plus fréquent en fin d'évolution de la maladie. Il résulte d'un tonus anormal des muscles des voies aériennes supérieures et du thorax et d'une incoordination motrice de ces muscles. Une origine centrale est également possible. Une prise en charge spécifique

est justifiée après évaluation de son intensité, en déterminant le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil (ventilation en pression positive continue, parfois chirurgie nasale du voile du palais).

Somnolence diurne excessive et attaques de sommeil [46–49]

Pendant la journée, une somnolence diurne excessive est parfois favorisée par les traitements, tout particulièrement les agonistes dopaminergiques, les anxiolytiques et les antidépresseurs, mais elle peut préexister au traitement et être la conséquence directe de dysfonctions touchant les circuits de l'éveil. Elle peut également résulter de l'insomnie entraînant un besoin de sieste et plus généralement d'un sommeil nocturne de mauvaise qualité (syndrome d'apnées ou d'hypopnées du sommeil, mouvements périodiques). La dysautonomie, notamment l'hypotension, constitue également un facteur favorisant. C'est le plus souvent une plainte spontanée du patient, dont la fréquence varie entre 30 et 50 %. Elle est plus souvent présente dans les formes évoluées, chez des patients souffrant de troubles cognitifs, de dépression ou d'hallucinations et traités de longue date par lévodopa [46]. Cette somnolence peut être évaluée par le score d'Epworth (> 10) et par la réduction de la latence d'endormissement au cours de test itératifs. Parmi les causes de somnolence, il faut souligner la fréquence élevée d'endormissement en sommeil paradoxal, généralement sans atonie musculaire, évoquant un phénomène de narcolepsie secondaire [46–48]. La prise en charge thérapeutique de la somnolence est souvent difficile. Si un lien est établi avec la prise des traitements dopaminergiques, on proposera une diminution des doses ou un arrêt de l'agoniste dopaminergique en augmentant si nécessaire, parallèlement, les doses de lévodopa. On essaiera systématiquement d'améliorer la qualité du sommeil nocturne et il faudra dépister et traiter si besoin une dépression associée. Dans les formes sévères et rebelles à ces aménagements, un traitement par modafinil (100 mg à 400 mg) peut être envisagé en dehors de l'AMM, même si les résultats de l'efficacité de ce traitement sont discordants. Le méthylphénidate a également pu être proposé, mais il n'existe aucune évaluation rigoureuse de son efficacité. Un anti-H3 est en cours de développement et semble efficace ; la stimulation du noyau pédonculopontin qui peut, selon la fréquence de stimulation, avoir des effets sédatifs ou stimulants pourrait être intéressante à étudier.

Des attaques de sommeil sans somnolence préalable ont été attribuées à la prise de certains agonistes dopaminergiques non ergotés (pramipexole, ropinirole). Ces accès de sommeil sans prodromes ont été responsables d'accidents de voiture par endormissement subit au volant [47]. La mise en cause spécifique de cette classe reste discutée ; en effet, des attaques de sommeil ont pu être décrites avec tous les traitements de substitution dopaminergique (agonistes et lévodopa) [48] et si le risque avec les agonistes est multiplié par 2–3 par rapport à celui sous lévodopa en monothérapie, tous les agonistes ergotés ou non sont en cause. Entre 1 et 4 % des patients parkinsoniens seraient concernés par ces épisodes brusques de sommeil. Pour certains, ces attaques de sommeil constituent un continuum avec la somnolence diurne excessive ; pour d'autres, elles forment une entité indépendante, la survenue de tels épisodes étant alors difficile à prédire. Il faut toujours informer le patient de ce risque potentiel.

Plus récemment, des hallucinations visuelles ont pu être rattachées à des phases diurnes de sommeil paradoxal chez des patients ayant un trouble du sommeil de type narcolepsie (présent dans 40 % des cas chez les parkinsoniens somnolents) [49]. Au cours des tests itératifs d'endormissement, ces patients s'endormaient d'emblée en phase de sommeil paradoxal avec une latence de sommeil brève ; les hallucinations visuelles observées dans 62 % des cas étaient en étroite relation avec ces phases de sommeil paradoxal (transition entre éveil et sommeil paradoxal). Il n'y aurait en revanche pas de différences pour les principales phases du sommeil nocturne, incluant le sommeil paradoxal, entre les patients parkinsoniens ayant des hallucinations et ceux n'en ayant pas.

Fatigue [50]

La maladie de Parkinson est souvent associée à une fatigue invalidante qui apparaît au cours de la maladie mais qui est difficile à différencier de la somnolence, d'autant que les deux symptômes peuvent s'intriquer. Cinquante-huit pour cent des patients parkinsoniens estiment que la fatigue est l'un des trois symptômes les plus invalidants,

deux tiers d'entre eux estiment que les caractéristiques de cette fatigue ressentie est différente de l'impression de fatigue qu'ils pouvaient présenter avant le début de la maladie, enfin près d'un tiers des patients ressentent la fatigue comme le symptôme le plus invalidant, avec un impact significatif sur la qualité de vie et les capacités physiques. Soulignons cependant que son intensité n'est pas corrélée à la sévérité des troubles moteurs.

Les différentes dimensions de la fatigue évaluées par le Multidimensionnal Fatigue Inventory sont affectées : fatigue générale, fatigue physique, réduction d'activité, réduction de la motivation, fatigue mentale. Cependant, la sévérité de la fatigue physique n'est pas corrélée à celle de la fatigue mentale. Ces deux symptômes sont donc indépendants et résultent probablement de mécanismes différents qui justifient une prise en charge thérapeutique spécifique. La fatigue physique sera traitée par la lévodopa, alors que la fatigue mentale nécessitera surtout le contrôle de la dépression et des troubles du sommeil. Il existe une échelle d'évaluation de la fatigue spécifiquement adaptée à la maladie de Parkinson [51].

Au stade des fluctuations, la fatigue est rapportée dans le cadre spécifique des fluctuations non motrices. Elle est observée dans 56 % des cas, survenant le plus souvent de façon contemporaine aux périodes *off* lorsque le syndrome parkinsonien se majore. Dans d'autres cas, il s'agit de véritables « blocages subjectifs » où le phénomène de fatigue est intense, de début brutal et d'évolution transitoire. Les principaux diagnostics différentiels sont la dépression, une somnolence diurne excessive et une apathie. La fatigue n'est pas plus fréquente quand la maladie de Parkinson s'accompagne d'une dépression ou de troubles du sommeil.

Les possibilités thérapeutiques apparaissent limitées et ont fait l'objet de peu d'études. En cas d'association aux troubles moteurs, une adaptation du traitement antiparkinsonien sera proposée pour renforcer la stimulation dopaminergique. Il semble que les agonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ne provoquent pas d'effets secondaires à type de somnolence diurne excessive, aient des effets psychotropes plus marqués que la lévodopa. L'amantadine, dont l'efficacité a été prouvée dans la fatigue de la sclérose en plaques, pourrait être un appoint, comme le méthylphénidate. Cependant, aucune étude systématique n'a été conduite pour évaluer leur effet sur la fatigue dans la maladie de Parkinson.

Fluctuations non motrices

Une des difficultés thérapeutiques majeures de la maladie de Parkinson est la prise en charge des dyskinésies et des fluctuations motrices. Cependant, il existe aussi d'autres symptômes fluctuants de nature non motrice : les fluctuations non motrices qui surviennent de façon concomitante ou indépendante des fluctuations motrices et qui peuvent complexifier la prise en charge. En effet, elles peuvent parfois être au premier plan et mimer des pathologies cardiaques, digestives ou psychiatriques. Elles sont source d'inquiétude pour les patients et leur entourage, qui ne les relient pas toujours à la maladie. Marsden et Parkes ont été les premiers à décrire l'existence de phénomènes non moteurs qui accompagnaient les fluctuations motrices [52]. La première classification prenant en compte l'ensemble des fluctuations non motrices fut proposée en 1993 par Riley et Lang, qui les ont classées en trois sous-groupes : les fluctuations mentales, dysautonomiques et sensitivodouloureuses [53].

Fluctuations cognitivopsychiques

Les plus fréquentes des fluctuations cognitives sont le ralentissement idéatoire ainsi que les difficultés de mémorisation au moment de la phase *off.* Parmi les fluctuations psychiques, l'anxiété liée au blocage moteur est très fréquemment rapportée (70 %) et la gêne engendrée serait parfois plus sévère que celle produite par les fluctuations motrices [54,55]. Cette anxiété, qui est souvent corrélée au handicap moteur, peut parfois aboutir à de véritables attaques de panique. Les fluctuations de l'humeur se manifestent par des épisodes aigus de tristesse, voire d'idées suicidaires pendant les phases *off.* En phase *on*, ces symptômes peuvent céder la place à une hyperactivité ou même à une hypomanie avec euphorie. La fatigue fluctuant avec l'état moteur est un symptôme que les patients parkinsoniens décrivent souvent et parfois de façon précoce. Un autoquestionnaire a montré que la fatigue avec le tremblement et les

troubles de l'équilibre étaient les trois symptômes les plus fréquemment associés à l'akinésie de fin de dose chez des patients souffrant d'une maladie de Parkinson depuis moins de 5 ans [56,57]. Des épisodes d'hallucinations, le plus souvent visuelles, peuvent survenir de façon concomitante aux phases *off* ou *on*.

Fluctuations dysautonomiques

Les fluctuations dysautonomiques sont les plus fréquentes et peuvent être regroupées selon l'appareil concerné. Elles sont considérées comme les fluctuations les plus gênantes. Ce type de fluctuation est important à reconnaître, car elles peuvent mimer des urgences médicales ou chirurgicales. Ainsi, des douleurs thoraciques ou des crises de dyspnée liées aux phases *off* sévères peuvent être prises pour une urgence cardiovasculaire. Certains patients peuvent présenter des douleurs abdominales aiguës isolées entraînant de nombreuses explorations. Les crises sudorales sont les fluctuations dysautonomiques les plus fréquentes et sont liées au stade *off*, mais aussi aux crises de dyskinésies [54–55].

Fluctuations sensitivodouloureuses

Les fluctuations douloureuses sont fréquentes et parfois plus pénibles que les symptômes moteurs. Elles surviennent pour la majorité d'entre elles pendant les phases *off*. Tous les symptômes évoqués dans le chapitre les concernant peuvent fluctuer mais l'akathisie, les sensations d'étau ou de brûlures, des paresthésies, des myalgies ou le groupe des douleurs pseudorhumatismales sont les plus fréquentes et sont améliorées par le traitement dopaminergique. La prévalence des fluctuations non motrices est variable, allant de 17 à 47 %. Une étude qui portait sur 50 patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices à un stade avancé de la maladie et basée sur un questionnaire dirigé en rapportait chez 100 % des patients [55]. La majorité des fluctuations non motrices étaient corrélées à un état *off*, sauf l'euphorie et l'hyperactivité, préférentiellement liées au *on*. Pour la plupart des patients interrogés, les fluctuations motrices étaient les plus gênantes. Cependant, dans 28 % des cas, les fluctuations non motrices entraînaient un handicap plus sévère. La physiopathologie des fluctuations non motrices est peu connue. La fréquence des fluctuations non motrices semble être liée à la sévérité de la maladie de Parkinson. Leur lien fréquent avec les fluctuations motrices et leur amélioration en général sous adaptation des traitements dopaminergiques laissent à penser que le système dopaminergique est très impliqué [53]. Celui-ci modulerait d'autres systèmes, notamment le système adrénergique, dans le cadre des fluctuations dysautonomiques. Le traitement des fluctuations non motrices n'est pas spécifique. La plupart de ces manifestations, qu'elles soient psychiques, douloureuses ou dysautonomiques, sont souvent liées aux périodes d'akinésie de fin de dose et répondent aux adaptations thérapeutiques réalisées habituellement dans ce type de complications : prises plus fréquentes de lévodopa, prescription d'inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT), introduction ou plus souvent augmentation des doses d'agonistes dopaminergiques. En cas de doute diagnostique, notamment devant une sensation d'oppression thoracique ou lors de manifestations d'anxiété sévère, l'utilisation de traitements dopaminergiques rapidement actifs tels que l'apomorphine en sous-cutanée ou la forme orodispersible de lévodopa permet souvent d'améliorer la symptomatologie et de conclure à sa nature. La stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques est une des thérapeutiques les plus efficaces, à la fois sur les signes cardinaux, sur les dyskinésies, les fluctuations motrices mais aussi non motrices [58]. Les fluctuations sensitivodouloureuses sont les plus améliorées, suivies des fluctuations dysautonomiques et cognitives. Les fluctuations psychiques sont les moins sensibles à la stimulation. La fatigue reste une des fluctuations les plus fréquentes chez les patients opérés.

Bibliographie

[1] Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease : premotor clinico-pathological correlations. J Neural Transm *Suppl* 2006 ; 70 : 309–19.

[2] Dewey RB. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. Neurol Clin 2004 ; 22 : S127–39.

[3] Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. J Neurol 2003 ; 250 (Suppl. 1) : 28–30.

[4] Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, et al. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. Neurol Sci 2003 ; 24 : S32–4.

[5] Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 1991 ; 6 : 151–6.

[6] Edwards LL, Quigley EMM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease : frequency and physiopathology. Neurology 1992 ; 42 : 726–32.

[7] Brefel-Courbon C. Digestive disturbances in Parkinson disease. Rev Neurol (Paris) 2009 ; 165 (2) : F63–5.

[8] Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord 2010 ; 25 (Suppl. 1) : S94–7.

[9] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 2001 ; 57 (3) : 456–62.

[10] Sénard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 63 : 584–9.

[11] Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, et al. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Brain 2007 ; 130 (9) : 2425–32.

[12] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter : treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010 ; 74 (11) : 924–31.

[13] Aranda B. Les troubles vésicosphinctériens de la maladie de Parkinson. Rev Neurol 1993 ; 149 : 476–80.

[14] Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M, et al. Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease : clinical and urodynamic aspects. Mov Disord 1997 ; 12 : 509–13.

[15] Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 62 : 507–11.

[16] Araki I, Kitahara M, Oida T, et al. Voiding dysfunction and Parkinson's disease : urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol 2000 ; 164 : 1640–3.

[17] Blanchard-Dauphin A. Urination disorders and Parkinson disease. Rev Neurol (Paris) 2009 ; 165 (1) : F5–10.

[18] Brown RG, Jahanshani M, Quinn N, et al. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990 ; 53 : 480–6.

[19] Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, et al. Sexual function in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991 ; 10 : 942.

[20] Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. Auton Neurosci 2001 ; 92 : 76–85.

[21] Yu M, Roane DM, Miner CR, et al. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2004 ; 12 : 221–6.

[22] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease : from dyskinesias to impulse control disorders. Lancet Neurol 2009 ; 8 (12) : 1140–9.

[23] Hoverstadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, et al. Pulmonary function in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989 ; 52 : 329–33.

[24] Weiner P, Inzelberg R, Davidovich A, et al. Respiratory muscle performance and the perception of dyspnea in Parkinson's disesae. Can J Neurol Sci 2002 ; 29 : 68–72.

[25] Vercueil L, Linard JP, Wuyman B, et al. Breathing pattern in patients with Parkinson's disease. Respir Physiol 1999 ; 118 : 163–72.

[26] De Marinis M, Stocchi F, Testa SR, et al. Alterations of thermoregulation in Parkinson's disease. Funct Neurol 1991 ; 6 : 279–83.

[27] Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord 2003 ; 12 : 1459–63.

[28] Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, et al. Pain in Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris) 2005 ; 161 (4) : 407–18.

[29] Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. Mov Disord 1986 ; 1 : 45–9.

[30] Ford B. Pain in Parkinson's disease. Clin Neurosci 1998 ; 5 (2) : 63–72.

[31] Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease : a RIII reflex study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 ; 78 (10) : 1140–2.

[32] Sandyk R, Bamford CR, Iacono RP. Pain and sensory symptoms in Parkinson's disease. Int J Neurosci 1988 ; 39 : 15–25.

[33] Serratrice G, Michel B. Pain in Parkinson's disease. Rev Rhumatol (Engl Ed) 1999 ; 66 : 331–8.

[34] Sage JL, Kortis HI, Sommer W. Evidence for the role of spinal cord systems in Parkinson's disease-associated pain. Clin Neuropharmacol 1990 ; 13 : 171–4.

[35] Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson's disease. Neurology 2004 ; 62 : 2156–7.

[36] Ford B, Louis ED, Greene P, et al. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. Mov Disord 1998 ; 11 : 421–6.

[37] Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, et al. Quantitative measurements of pain sensation in patients with Parkinson's disease. Neurology 2004 ; 62 : 2171–5.

[38] Pal PK, Calnr DB, Samii A, et al. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 1999 ; 5 : 1–17.

[39] Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease. Mov Disord 2010 ; 25 (Suppl. 1) : S117–22.

[40] De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. Brain 2007 ; 130 : 450–6.

[41] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain 2000 ; 123 : 331–9.

[42] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38 % of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology 1996 ; 46 : 388–93.

[43] Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, et al. Decrease striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. Neurology 2000 ; 55 : 1410–2.

[44] Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, et al. Sleep-related violence injury and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. Neurology 1998 ; 51 : 526–9.

[45] Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behaviour and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. Neurology 2002 ; 59 : 585–9.

[46] Arnulf I, Konofal E, Merino-Adreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness : an integral part of PD. Neurology 2002 ; 58 : 1019–24.

[47] Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel : motor vehicle mistakes in persons taking pramipexole and ropinirole. Neurology 1999 ; 52 : 1908–10.

[48] Ferreira J, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. Lancet 2000 ; 355 : 1333–4.

[49] Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease : a medical hypothesis. Neurology 2000 ; 55 : 281–8.

[50] Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. Mov Disord 2001 ; 16 : 1120–2.

[51] Brown RG, Dittner A, Findley L, et al. The Parkinson fatigue scale. Parkinsonism Relat Disord 2005 ; 11 : 49–55.

[52] Marsden CD, Parkes JD. « On-off » effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. Lancet 1976 ; 7954 : 292–6.

[53] Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1993 ; 43 : 1459–64.

[54] Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991 ; 13 (1) : 35–41.

[55] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease : frequent and disabling. Neurology 2002 ; 59 (3) : 408–13.

[56] Stacy M, Bowron A, Guttman M, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease : comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. Mov Disord 2005 ; 20 (6) : 726–33.

[57] Azulay JP, Durif F, Rogez R, et al. Precoce survey : a new self-assessment patient card for early detection and management of Parkinson disease fluctuations. Rev Neurol (Paris) 2008 ; 164 (4) : 354-62.

[58] Witjas T, Kaphan E, Régis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. Mov Disord 2007 ; 22 (12) : 1729-34.

Troubles cognitifs

CHAPITRE 7

K. Dujardin

Bien que la plainte cognitive soit rarement un motif de consultation, il est aujourd'hui admis que les troubles cognitifs participent pleinement au tableau clinique de la maladie de Parkinson, s'inscrivent dans sa physiopathologie et influencent de façon considérable le degré de handicap qui lui est associé. Présents dès le début de la maladie, ils évoluent progressivement mais épargnent en général l'efficience cognitive globale des patients. Seule une certaine proportion d'entre eux vont répondre aux critères de démence, souvent après plusieurs années d'évolution. C'est pourquoi nous aborderons ces différents cas de façon séparée.

Maladie de Parkinson sans démence

Dans la majorité des cas, la maladie de Parkinson n'entraîne pas de déclin cognitif global. L'autonomie intellectuelle des patients est préservée, assurant le maintien d'une adaptation aux exigences de la vie quotidienne ainsi qu'une intégration familiale et sociale satisfaisante. La maladie s'accompagne cependant de troubles spécifiques. Leur présence, souvent discrète et subtile aux stades précoces de la maladie, devient progressivement plus marquée en cours d'évolution. Ces troubles prennent la forme d'un *syndrome sous-cortico-frontal* et sont essentiellement dus à une *réduction des capacités de supervision de l'action*. En effet, les patients restent parfaitement orientés dans le temps et l'espace. Leur efficience intellectuelle de même que leurs fonctions instrumentales sont intactes. La plainte cognitive traduit la plupart du temps une perte de rendement intellectuel, accompagnée d'un déclin mnésique. Ils se sentent ralentis, ont besoin de plus de temps pour réagir, pour réfléchir, et tout leur demande un effort volontaire. Comme beaucoup d'individus de leur âge, ils se disent victimes d'oublis fréquents, mais ces oublis ne semblent pas avoir de retentissement important dans leur vie quotidienne. Cette plainte est cohérente avec les résultats de l'examen neurocognitif qui met en évidence une constellation de troubles touchant essentiellement la vitesse de traitement de l'information, le traitement des informations visuospatiales, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives.

Nature des troubles cognitifs

Ralentissement cognitif

Si le ralentissement de la pensée ou bradyphrénie est indéniable dans les démences d'origine sous-corticale, sa présence dans la maladie de Parkinson reste discutée. Le ralentissement moteur ou bradykinésie est en effet un des signes majeurs de la maladie et même si les patients se disent aussi plus lents à réagir ou à réfléchir, il n'est pas toujours aisé de dissocier les composantes motrices et cognitives de ce déclin. Les principales études consacrées à cette question ont comparé la performance de patients et de témoins à des épreuves de temps de réaction simple et de temps de réaction de choix de complexité croissante, en veillant à ce que les aspects perceptifs et d'exécution de la réponse soient constants dans toutes les conditions afin de neutraliser les aspects sensorimoteurs. Elles aboutissent en général au constat d'une *augmentation globale des temps de réponse* chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Cependant, ce ralentissement est nettement accentué dans les tâches de temps de réaction de choix, d'autant plus que la complexité de la tâche augmente (par exemple lorsque la prise de décision est conditionnelle à plusieurs dimensions du stimulus). Le fait que le temps de réponse soit influencé de façon proportionnelle par la complexité de la tâche, alors

que les caractéristiques perceptives du stimulus et le mode de réponse sont constants, suggère que la maladie de Parkinson entraîne un *retard des processus d'identification des caractéristiques du stimulus et de prise de décision*. Ceci est corroboré par l'analyse des potentiels évoqués liés au mouvement qui montrent, chez le parkinsonien, un allongement à la fois des processus moteurs et prémoteurs, notamment ceux liés à la prise de décision [1]. *Ce ralentissement est présent dès les stades précoces de la maladie et s'aggrave progressivement.* Bien que n'étant pas associé à la présence d'une démence, il est généralement corrélé à l'état cognitif et à la sévérité des signes moteurs. Ses implications dépassent les temps de réponse, puisque le ralentissement semble contribuer aux difficultés de compréhension syntaxique et d'imagerie mentale fréquentes dans la maladie de Parkinson [2,3]. Toutefois, dans ces tâches complexes et multidéterminées, sa réalité est contestée.

Les bases physiopathologiques de ce ralentissement cognitif restent largement méconnues. Son insensibilité aux traitements permettant d'améliorer significativement les troubles moteurs en suggère une origine non dopaminergique. Par ailleurs, il est également indépendant des signes dysthymiques. Ces derniers sont en relation avec le ralentissement sensorimoteur et affectent le traitement de l'information de façon constante alors que le ralentissement cognitif, en rapport avec les processus d'analyse des stimuli, a un retentissement variable selon la nature des informations à traiter.

Traitement des informations visuospatiales

La déplétion dopaminergique observée dans la maladie de Parkinson agit aussi sur la fonction rétinienne et réduit la qualité des informations visuelles disponibles pour les traitements de haut niveau. La discrimination des couleurs et des contrastes est généralement réduite, les détails fins des stimuli visuels, estompés. Une des plus larges études consacrées aux troubles visuels dans la maladie de Parkinson [4] a évalué différents niveaux (sensoriel, perceptif et cognitif) de traitement des informations visuospatiales chez des patients peu évolués (stade 2 de Hoehn et Yahr), non déments. Comparativement à des témoins sains, les patients étaient déficitaires à l'ensemble des tests. Les fonctions sensorielles (acuité, sensibilité aux contrastes, discrimination des couleurs), la perception (de la structure des objets, du mouvement et de l'orientation) et la cognition (attention, mémoire visuelle, mémoire spatiale) visuelles sont touchées dès les stades précoces de la maladie. L'ensemble des déficits ne peut toutefois être attribué à la seule perte des fonctions sensorielles, tous les niveaux du traitement des informations visuospatiales étant affectés de façon spécifique.

Les troubles visuels participent au déclin cognitif global des patients. Ils influencent aussi la sévérité des troubles de la posture et de la marche, les patients avec des troubles de l'attention visuelle et de la perception du mouvement et de l'espace ayant des troubles posturaux et locomoteurs plus marqués. Ils sont par conséquent une source de handicap non négligeable.

Déclin des capacités attentionnelles

On s'accorde en général autour du fait que l'attention correspond à l'effort mental produit par l'individu pour sélectionner dans le milieu externe ou interne les informations pertinentes pour l'action en cours. Cette sélection constitue une adaptation aux capacités limitées de nos systèmes de traitement en n'autorisant l'accès à un traitement conscient et élaboré qu'aux informations les plus pertinentes. La nature et l'ampleur de cet effort varient selon le contexte, ce qui d'un point de vue opérationnel amène à distinguer plusieurs sous-modalités attentionnelles. La notion d'attention soutenue renvoie aux capacités à maintenir durablement un niveau d'efficience adéquate et stable, comme dans les situations de surveillance, par exemple. L'attention sélective est mise en œuvre lorsque nous sommes soumis à plusieurs sources d'informations (plusieurs stimuli ou des stimuli multidimensionnels) et devons répondre adéquatement à une seule d'entre elles en ignorant les autres. La complexité de cette sélection varie selon un certain nombre de facteurs tels que la vitesse de présentation, l'orientation vers l'information cible, la proximité perceptive ou conceptuelle des informations à discriminer, etc. Dans les situations d'attention partagée, l'individu doit fournir simultanément une réponse appropriée et différente à plusieurs sources de stimulation. Ce sont les classiques situations de double tâche.

Dans la maladie de Parkinson, *les systèmes de vigilance et d'alerte sont préservés* et, malgré un allongement général des temps de réponse lié au ralentissement sensorimoteur, la plupart des travaux montrent une *conservation des capacités d'attention soutenue*. En revanche, il existe une *baisse des capacités d'attention focalisée*. Dès les stades précoces de la maladie, les patients éprouvent des difficultés à mobiliser leurs ressources attentionnelles sur l'information pertinente et à résister aux sources de distraction. Aux épreuves de temps de réaction de choix, ce déficit se manifeste par une majoration nettement plus importante des temps de réponse des parkinsoniens comparativement aux témoins sains à mesure que la détection d'une information cible se complexifie.

Les situations de double tâche, souvent difficiles à mettre en œuvre, entraînent des déficits importants. Malapani et al. [5] rapportent que des patients atteints de maladie de Parkinson sont capables d'effectuer normalement des épreuves de temps de réaction simples visuels ou auditifs mais, contrairement aux sujets sains, sont en difficulté lorsqu'il s'agit d'effectuer les deux épreuves simultanément. Leurs résultats montrent que les deux informations sont traitées successivement et non simultanément, comme chez le sujet normal, ce qui suggère des *difficultés pour les parkinsoniens à partager leurs ressources attentionnelles*.

Déclin de la mémoire

Même si la plainte mnésique est très fréquente, *la maladie de Parkinson ne touche pas toutes les composantes de la mémoire, mais affecte plus particulièrement la mémoire de travail et la mémoire épisodique*.

La mémoire de travail est un système à capacité limitée qui assure simultanément le maintien temporaire et la manipulation des représentations cognitives nécessaires à la réalisation de tâches complexes. L'élément central de ce système, l'administrateur central, agit comme un superviseur, intégrant l'information en provenance de sources diverses et sélectionnant les stratégies de réponse les plus appropriées. Très consommateur en ressources attentionnelles, il n'interviendrait que dans les situations impliquant une planification de l'action ou une prise de décision, les tâches peu ou nouvellement apprises pour lesquelles il n'existe pas de schéma de réponse préprogrammé ou les situations qui nécessitent l'abandon de réponses fortement automatisées. Ce rôle de l'administrateur central de la mémoire de travail est donc difficilement dissociable de celui des fonctions exécutives, dont nous parlerons un peu plus loin.

Ce modèle de la mémoire de travail semble pouvoir rendre compte de nombreuses caractéristiques du profil cognitif des parkinsoniens. En effet, lorsque l'on dépasse la simple description des déficits cognitifs rencontrés dans la maladie de Parkinson et que l'on cherche à comprendre les mécanismes impliqués, de nombreuses données convergent vers l'idée que *la maladie de Parkinson entraîne de façon précoce un déclin des capacités de l'administrateur central de la mémoire de travail*. En effet, les patients ont des déficits aux épreuves impliquant des situations non routinières, qui nécessitent l'élaboration d'un plan d'action et le recours à l'utilisation implicite de stratégies d'organisation. Cependant, dès que l'on réduit la charge en mémoire de travail, en fournissant de façon explicite et continuellement disponible des éléments utiles à la planification et à l'organisation de l'action, leurs performances sont comparables à celles des sujets sains [6]. Bien que présents dès les stades précoces de la maladie, ces déficits semblent varier selon le stade évolutif de la maladie et le type de matériel utilisé. Aux stades précoces, ils ne concernent que les tâches complexes basées sur un matériel abstrait. Lorsque les symptômes sont modérés et bien stabilisés par le traitement dopaminergique, les déficits concernent l'ensemble des tâches impliquant un matériel abstrait. Aux stades évolués, le déficit aux épreuves de mémoire de travail est systématique, quel que soit le matériel utilisé [7].

La mémoire épisodique ou mémoire des événements est spécialisée dans l'acquisition et la rétention à long terme des informations rattachées à un contexte temporel et spatial précis. Cette composante nous permet d'évoquer le nom du village où nous avons passé quelques jours de vacances il y a 2 ans, de dire qui se tenait à côté du directeur financier lors de la dernière assemblée générale de notre entreprise, combien coûtait le café consommé lors de notre dernier voyage en TGV, ou de rapporter le contenu d'un article lu dans le journal quelques heures auparavant. Lors d'un examen neurocognitif, on l'évalue le plus

souvent au moyen d'épreuves d'apprentissage et de rappel d'une liste de mots comme le test de Gröber et Buschke ou le test de Californie, qui ont l'avantage de permettre une distinction entre les processus d'acquisition, de consolidation et de récupération du contenu de la mémoire.

Dans la maladie de Parkinson, les résultats de nombreux travaux convergent vers le constat maintenant très classique d'un contraste entre déficit aux épreuves de rappel libre (lorsque l'évocation du souvenir doit se faire sans aide) et intégrité de la performance aux épreuves de rappel indicé (lorsqu'on fournit un indice en rapport avec l'information recherchée) et de reconnaissance. L'analyse des performances montre que *les capacités des parkinsoniens à encoder, stocker et consolider les souvenirs sont intactes. Ce sont les opérations de récupération du contenu de la mémoire qui sont déficitaires.* Ces patients ne souffrent donc pas d'un trouble de type amnésique, comme c'est le cas lors de lésions ou de dysfonctionnements des aires hippocampiques et parahippocampiques. En revanche, ils présentent un déficit des processus impliqués dans l'utilisation fonctionnelle du contenu de la mémoire. Ce déficit est classiquement considéré comme l'expression d'un trouble des fonctions exécutives : les parkinsoniens auraient perdu leurs capacités à générer spontanément des stratégies internes d'encodage et de recherche active des informations en mémoire. Le simple fait de rendre explicite une telle stratégie, par exemple en fournissant des indices sémantiques, leur permet en effet de normaliser leur performance. Ce trouble n'est d'ailleurs pas limité au matériel verbal, puisque Pillon et al. [8] l'observent aussi lors d'un test d'apprentissage et de rappel de localisations spatiales basé sur une procédure très proche du test de Gröber et Buschke.

La maladie de Parkinson perturbe donc essentiellement les processus stratégiques d'organisation des informations à mémoriser, processus liés au fonctionnement du cortex préfrontal.

Syndrome dysexécutif

On entend par « fonctions exécutives » l'ensemble des processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action et la réalisation des comportements dirigés vers un but. Elles interviennent chaque fois qu'une situation nécessite le déploiement de conduites non routinières, de faire face à la nouveauté. Grâce à elles, l'individu est capable de planifier son action et d'anticiper le résultat. Elles permettent d'élaborer des stratégies permettant d'atteindre le but poursuivi. En cas de divergences entre résultat attendu et obtenu, elles assurent une réorientation ou une adaptation du comportement, c'est-à-dire une certaine flexibilité cognitive. Elles permettent un rejet volontaire des informations non pertinentes pour atteindre l'objectif fixé et facilitent donc la résistance à l'interférence. Elles interviennent aussi dans la coordination de l'action, c'est-à-dire à chaque fois qu'il faut gérer simultanément plusieurs sources d'information ou produire simultanément des réponses différentes.

Elles préservent donc la cohérence cognitive, permettant le maintien durable d'une certaine unité comportementale. Elles sont à la base des comportements les plus élaborés de l'individu et leur rôle dépasse la seule gestion des aspects cognitifs d'une situation. Elles contrôlent le comportement au sens large et garantissent à l'individu une adaptation cognitive, sociale et affective. De nombreux travaux ont montré qu'elles sont assujetties au fonctionnement du cortex préfrontal, et en particulier sa région dorsolatérale. Or, compte tenu de l'importance des associations fonctionnelles entre le striatum et le cortex frontal, il est légitime de penser que le dysfonctionnement des régions striatales, notamment du noyau caudé, aura un impact sur les fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal.

De fait, de très nombreux travaux ayant recours à une gamme diversifiée de tests cliniques (par exemple, le test de classement de cartes du Wisconsin, le test de la tour de Londres…) ou des épreuves expérimentales relatent l'existence de déficits exécutifs chez les parkinsoniens. Ils sont décrits comme ayant une sensibilité accrue à l'interférence, ce qui gêne leurs capacités à ignorer les dimensions non pertinentes d'un stimulus. Ils intègrent difficilement les informations en provenance de sources diverses, optant pour une stratégie de traitement séquentiel plutôt que parallèle, ce qui réduit leurs capacités à réaliser simultanément deux tâches différentes. Leur manque de flexibilité cognitive se traduit par des difficultés à alterner entre des schémas d'action et à maintenir

l'utilisation de nouvelles règles de réponse. Ce profil évoque celui des patients ayant des lésions focales du cortex frontal, même si on retrouve quelques nuances, les patients atteints de maladie de Parkinson ayant surtout des difficultés à s'engager dans un nouveau programme d'action alors que les malades frontaux se désengagent difficilement de l'ancien. *Ce syndrome dysexécutif est présent très précocement.* Initialement discret, il s'aggrave de façon inexorable avec l'évolution de la maladie. Comme on l'a vu précédemment, il semble *à l'origine de la plupart des perturbations cognitives entraînées par la maladie de Parkinson.*

Au total, le retentissement de ces troubles cognitifs sur la vie quotidienne est très variable d'un patient à l'autre : s'ils ne gênent en général que faiblement l'existence d'un retraité, ils pourront constituer une entrave importante au maintien d'une vie professionnelle exigeante, allant parfois jusqu'à la nécessité d'un aménagement du poste de travail. Leur mise en évidence lors d'un bilan neurocognitif est importante à plusieurs titres. Ce sera l'occasion de quantifier ce handicap cognitif, d'en estimer la portée dans la vie quotidienne mais aussi d'y sensibiliser le patient et son entourage. En effet, le lien entre les troubles moteurs qui amènent à consulter et ce vécu d'une perte de rendement intellectuel n'est pas automatique. Chez certains patients, ces manifestations cognitives peuvent être à l'origine d'une dévalorisation ; or, l'éventuelle installation d'une humeur dépressive ne fera qu'aggraver la situation. Assez souvent, le ralentissement et la nécessité de produire un effort volontaire permanent vont entraîner une réduction des activités quotidiennes et de la prise d'initiative, avec le risque de voir s'installer une apathie qui majorera alors le retentissement de ces manifestations cognitives.

Avec l'évolution de la maladie, ces troubles vont progressivement s'aggraver. Leur sévérité plus importante chez les patients âgés ou en cas de début tardif de la maladie de Parkinson appelle à une vigilance particulière, compte tenu du risque d'installation d'une démence chez cette catégorie de patients. Le tableau 7.1 reprend de façon synthétique les éléments du profil cognitif qui caractérisent la maladie de Parkinson sans et avec démence, ainsi que ceux qui permettent un diagnostic différentiel avec la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer.

Maladie de Parkinson et trouble cognitif léger

Une assez large proportion de patients parkinsoniens présente des troubles cognitifs, d'expression plus ou moins marquée, dont le retentissement est variable. Peut-on pour autant parler de *mild cognitive impairment* (MCI) ou trouble cognitif léger ? Si oui, le risque de démence est-il accru chez les patients concernés ? Le concept de MCI dans la maladie de Parkinson est apparu depuis quelques années dans la littérature internationale. En 2004, Foltynie et al. [9] rapportaient que 28 % d'une large cohorte de patients évalués au moment du diagnostic avaient des performances inférieures aux données normatives d'au moins un écart-type, à au moins un test ; 57 % étaient concernés après 3,5 ans de suivi. D'autres travaux évoquent cette notion de MCI lorsque la performance est inférieure aux normes à plusieurs tests et/ou s'en écarte de façon plus marquée. Finalement, Caviness et al. ont proposé des critères de MCI adaptés à la maladie de Parkinson, autour desquels il semble exister un consensus [10]. Ils proposent d'évoquer le MCI chez les patients avec une plainte cognitive subjective, dont la performance est inférieure aux normes d'au moins 1,5 écart-types, dans au moins un domaine cognitif, sans retentissement notable dans la vie quotidienne. Deux éléments méritent d'être soulignés :

- la performance du patient est comparée aux normes publiées dans la littérature et non à celle d'un groupe contrôle constitué pour une étude ;
- le déficit concerne non pas un test mais un domaine cognitif, c'est-à-dire qu'au moins deux tests par domaine sont déficitaires.

En appliquant ces critères, 21 % des patients examinés avaient un MCI (42 % avaient une performance inférieure aux normes à un seul test). Chez 39 %, le MCI était de type exécutif domaine unique ; chez 22 %, il était de type amnésique domaine unique, et 39 % avaient un MCI domaines multiples.

Même si les chiffres varient d'une étude à l'autre, le taux de MCI est plus élevé chez les parkinsoniens que dans la population générale. Par ailleurs, les rares données de suivi évolutif suggèrent une incidence des cas de démence plus élevée chez les patients parkinsoniens ayant un MCI que chez ceux sans trouble cognitif.

Tableau 7.1
Principaux éléments du profil cognitif dans la maladie de Parkinson sans démence, au cours de la démence associée à la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer.

	Maladie de Parkinson sans démence	Démence associée à la maladie de Parkinson	Démence à corps de Lewy	Maladie d'Alzheimer
Efficience globale	+	–	–	–
Attention				
Vitesse de traitement	– p	– –	– –	– –
Maintien attentionnel durable	+	–	–	±
Focalisation sélective	±	–	–	–
Partage attentionnel	–	–	–	–
Mémoire				
Immédiate	+	± v	± v	±
De travail	– p	– –	– –	– –
Épisodique :				
– encodage	+	± v	± v	–
– stockage et consolidation	+	± v	± v	–
– récupération	–	– v	– v	–
Sémantique	+	+	±	–
Fonctions exécutives	– p	– –	– –	–
Fonctions visuospatiales	±	–	–	±
Fonctions instrumentales				
Langage	+	+	±	–
Gestualité	+	+	+	–
Identification des personnes et des objets	+	±	±	–

+ : préservation ; ± : dégradation modérée ; – : dégradation ; – – : dégradation importante ; p : signe présent précocement ; v : troubles plus marqués pour un matériel visuospatial que verbal

Bases physiopathologiques

En raison d'une baisse générale des ressources attentionnelles venant réduire les capacités d'intégration des informations visuospatiales, d'organisation spontanée du contenu de la mémoire, de mise en place de stratégies, de résistance à l'interférence et d'adaptation à la nouveauté, la maladie de Parkinson entraîne essentiellement un trouble du contrôle cognitif. Or, de nombreuses données en provenance de l'étude des patients cérébrolésés mais aussi des travaux en neuro-imagerie fonctionnelle chez le sujet sain et en pathologie convergent vers l'idée que les capacités de contrôle cognitif dépendent d'un réseau fonctionnel largement distribué au sein duquel les régions antérieures du cortex frontal jouent un rôle majeur [11]. Il existe de nombreuses interconnexions réciproques entre ces régions et les structures striatales, en particulier le noyau caudé, et il semble qu'en raison de l'importante perte neuronale au sein de la substance noire compacte, *la maladie de Parkinson entraîne un dysfonctionnement de la voie associative nigro-striato-thalamo-corticale reliant le striatum aux régions associatives du cortex préfrontal*, essentiellement sa partie latérale (figure 7.1).

Cette perte neuronale est à l'origine d'une importante déplétion dopaminergique striatale. Elle

touche massivement le putamen mais intéresse aussi le noyau caudé, essentiellement son territoire rostrodorsal largement interconnecté au cortex préfrontal dorsolatéral, alors que son territoire ventral semble épargné. C'est pourquoi cette déplétion dopaminergique nigrostriée a été considérée comme étant à l'origine des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson [12].

Rôle de la dopamine dans l'apparition et l'évolution des troubles cognitifs

La preuve la plus nette de l'existence d'un lien entre troubles cognitifs et déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson vient des travaux sur les effets du MPTP (1-méthyl 4-phényl, 1236-tétrahydropyridine). Cette toxine, utilisée par certains toxicomanes, cause des lésions très spécifiques des neurones dopaminergiques nigrostriataux, entraînant un syndrome parkinsonien mais aussi des troubles cognitifs sous forme d'un syndrome sous-cortico-frontal très proche de celui observé dans la maladie de Parkinson. Des données chez le primate confortent cette implication de la dopamine dans les fonctions exécutives. Enfin, cette hypothèse physiopathologique est aussi appuyée par les résultats d'études en imagerie par tomographie à émission de positons et en imagerie fonctionnelle d'activation.

D'autres résultats vont cependant à l'encontre d'une relation causale entre lésions dopaminergiques et troubles cognitifs. Ainsi, Dubois et al. [13] montrent qu'en cas de maladie de Parkinson à début précoce, caractérisée par une akinésie sévère et une excellente réponse à la lévodopa, ce qui peut être considéré comme le reflet d'une atteinte sélective de la voie nigrostriée, on n'observe pas de trouble cognitif, même après plusieurs années d'évolution. De même, à partir d'observations recueillies auprès de 120 patients, Pillon et al. [14] observent que la rigidité, l'akinésie et le tremblement, qui sont les symptômes moteurs répondant le mieux à la lévodopa, ne sont que faiblement voire pas du tout corrélés aux performances cognitives, alors que de fortes corrélations sont retrouvées avec les signes axiaux (marche et dysarthrie) qui répondent peu à la lévodopa. De plus, l'absence de bénéfice du traitement dopaminergique sur les manifestations cognitives en dépit d'une excellente efficacité sur les signes moteurs plaide aussi dans ce sens.

Les conséquences sur la cognition des traitements dopaminergiques restent débattues. Si certains travaux montrent que l'administration de dopamine

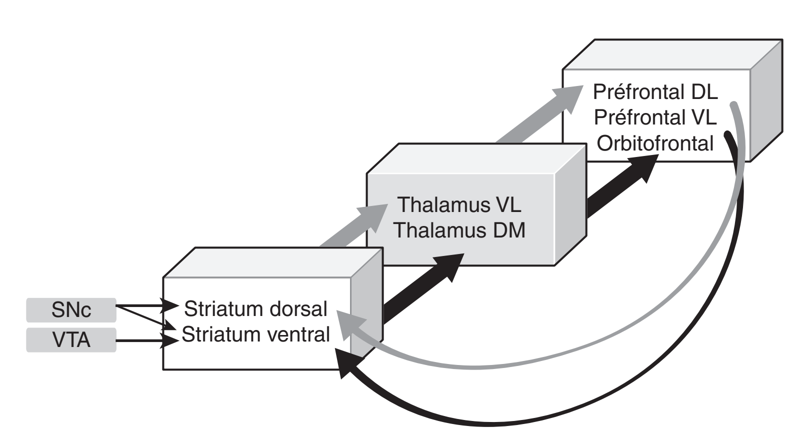


Figure 7.1. Circuits frontostriataux dorsal (en gris) et ventral (en noir).
Les projections dopaminergiques en provenance de la substance noire compacte (SNc) projettent principalement vers striatum dorsal. Le striatum ventral reçoit aussi des afférences dopaminergiques nigrales, mais surtout en provenance du tegmentum ventral (VTA). Dans la maladie de Parkinson, les projections nigrales vers le striatum dorsal sont les plus vulnérables. Par conséquent, les projections en provenance du striatum dorsal vers le cortex préfrontal dorsolatéral (DL) via le thalamus ventrolatéral (VL) sont plus touchées que celles issues du striatum ventral et projetant vers le cortex préfrontal ventrolatéral (VL) et le cortex orbitofrontal via le thalamus dorsomédian (DM).
D'après Cools et Robbins [16].
NB : cette figure est reproduite en couleur en fin d'ouvrage ; voir page 229.

entraîne une amélioration des performances cognitives, d'autres sont plus réservés. En fait, la prise de lévodopa entraîne en général une réduction des temps de réponse, est sans conséquence sur certains tests, notamment les tests de mémoire, et cause une dégradation des performances à d'autres épreuves, notamment certains tests évaluant les fonctions exécutives [15]. Cools et Robbins [16] ont récemment proposé que ces effets apparemment opposés de la lévodopa selon le type de tâche reflètent en réalité une progression de la déplétion dopaminergique striatale. En effet, en début de maladie, seule la région dorsale du striatum est touchée, la région ventrale étant concernée progressivement à mesure que la maladie évolue. Or, les régions dorsales et ventrales du striatum sont respectivement interconnectées aux régions dorsales et ventrales du cortex préfrontal latéral, dont l'implication dans les fonctions exécutives diffère puisque les premières interviennent dans l'alternance rapide entre routines comportementales, alors que les secondes seraient impliquées dans l'adaptation progressive au contexte. En comparant un groupe de patients en début d'évolution avec et sans lévodopa, ces auteurs ont montré que la prise du traitement entraînait une amélioration des performances aux épreuves impliquant une alternance rapide entre deux catégories de réponse, mais une dégradation aux épreuves impliquant de prendre en compte le feed-back de l'examinateur pour modifier progressivement sa réponse. Étant donné que les tâches utilisées étaient de difficulté comparable, ils suggèrent que la lévodopa pourrait entraîner un surdosage en dopamine dans les régions du striatum les moins touchées par la déplétion dopaminergique (la partie ventrale) et, par conséquent, perturber les fonctions qui en dépendent, alors qu'elle rétablirait un équilibre favorable à une amélioration fonctionnelle dans les régions les plus touchées (partie dorsale).

Quoi qu'il en soit, *il est très probable que d'autres systèmes de neurotransmission soient aussi impliqués* dans les manifestations cognitives de la maladie de Parkinson, notamment le système *cholinergique* dont la perturbation rendrait le patient souffrant de maladie de Parkinson plus vulnérable aux risques de déclin cognitif. Rappelons, en effet, que les fibres cholinergiques innominatocorticales et septohippocampiques sont réduites de 60 à 80 % dans la maladie de Parkinson, et que d'autres systèmes cholinergiques sont également lésés (ceux provenant des noyaux du tegmentum pédonculopontin et latérodorsal, projetant vers le thalamus, les noyaux gris centraux et le cortex préfrontal). La déplétion *noradrénergique* consécutive à la perte neuronale touchant le locus coeruleus pourrait être responsable de troubles attentionnels alors que la déplétion *sérotoninergique*, bien qu'impliquée essentiellement dans les troubles thymiques, participerait aussi à la réduction du contrôle inhibiteur [17]. Le rôle de ces perturbations neurochimiques complexes reste en partie méconnu, ce qui complique évidemment la proposition de thérapeutiques adaptées aux conséquences non motrices de la maladie de Parkinson.

Évaluer l'état cognitif du patient

Les principaux tests utilisés pour établir le profil cognitif du parkinsonien ont été présentés de façon détaillée dans notre ouvrage consacré à la neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés [18]. Nous ne les décrirons donc pas ici, mais évoquerons simplement leur intérêt et leur apport.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de batterie standardisée permettant d'établir le profil cognitif d'un patient atteint de maladie de Parkinson. Il se dégage cependant de la revue des principaux travaux cliniques consacrés à l'évaluation des troubles cognitifs du parkinsonien que la plupart des équipes spécialisées dans ce domaine s'accordent autour d'une procédure visant à évaluer les éléments suivants.

Efficience cognitive globale

L'objectif n'est évidemment pas de déterminer le niveau intellectuel du patient, mais bien le caractère préservé ou, au contraire, dégradé de son efficience intellectuelle. On aura donc recours à une échelle de démence, et c'est *l'échelle de Mattis* (tableau 7.2) qui semble la plus appropriée.

Contrairement à d'autres, elle n'a pas été construite sur la base des critères de diagnostic d'un type particulier de démence, mais évalue les principaux domaines de la cognition de façon plus large et comprend notamment des items validés pour

Tableau 7.2
Échelle de démence de Mattis.

Principe général	
Cette épreuve évaluant l'efficience cognitive globale se compose de 37 items répartis en 5 sous-échelles : attention, initiation, construction, formation de concepts et mémoire.	
Sous-échelles	
Attention	Rappel de séries de chiffres en ordre direct et inverse, réalisation d'ordres contraires, détection d'un item cible parmi des distracteurs, lecture d'une série de mots et appariement de stimuli visuospatiaux
Initiation	Épreuve de fluence verbale sémantique où le sujet est invité à nommer le plus de choses possible que l'on peut acheter dans un supermarché et réalisation de séquences gestuelles et graphiques
Construction	Reproduction de dessins simples
Conceptualisation	Deux épreuves de catégorisation, l'une avec des items verbaux, l'autre avec des items visuospatiaux
Mémoire	Orientation dans le temps et l'espace, rappel différé d'une phrase lue et d'une phrase autoproduite, reconnaissance de 5 mots parmi des distracteurs, reconnaissance de 4 stimuli visuospatiaux parmi des distracteurs
Interprétation des résultats	
Le score maximum est de 144. Il existe une baisse d'efficience cognitive globale quand la performance du sujet se situe à plus de 2 écarts-types en dessous du score moyen d'une population de référence. L'utilisation de données normatives [19,20] évite de recourir à une note charnière et permet de prendre en compte l'âge et la durée de scolarisation des sujets. Par exemple, pour un individu de 65 ans, scolarisé pendant 8 ans (niveau du certificat d'études), on considérera qu'il existe une baisse d'efficience cognitive générale si son score à l'échelle de Mattis est inférieur à 132 alors que, pour un individu du même âge scolarisé pendant plus de 13 ans (niveau d'études supérieures), on tirera la même conclusion pour un score inférieur à 139.	

l'évaluation des fonctions exécutives particulièrement fragilisées dans les syndromes sous-cortico-frontaux. Un avantage supplémentaire est que *le diagnostic de déclin cognitif ne repose pas sur un « cut-off » unique pour tous les individus*, mais sur des normes issues de larges échantillons et prenant en considération l'âge ainsi que le niveau de scolarisation des individus [19,20]. On ne peut que recommander l'utilisation de ces normes qui permettent de relativiser le score d'un patient, notamment lorsque son niveau d'éducation est élevé ou au contraire assez faible. Il est cependant assez répandu de considérer qu'il existe une dégradation de l'état cognitif lorsque le score à l'échelle de Mattis est inférieur à 130/144. C'est d'ailleurs ce score qui est retenu pour les patients candidats à un traitement par stimulation cérébrale profonde. En effet, bien que les conséquences cognitives de ce traitement soient mineures, l'indication chirurgicale sera considérée avec prudence lorsque le score du patient à l'échelle de Mattis est inférieur à 130, en raison du risque de voir son état cognitif déjà dégradé s'aggraver après l'intervention.

Ralentissement et capacités attentionnelles

L'idéal est bien sûr d'avoir recours à des *épreuves de temps de réaction* qui permettront, grâce à la confrontation des performances en temps de réaction simple et de choix, de faire la part du ralentissement et des difficultés de sélectivité attentionnelle. Lorsqu'on ne dispose pas d'équipements suffisants, les capacités de maintien de l'attention pourront s'évaluer au moyen d'épreuves de *transcodage* telles que le subtest du code de la WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) et les capacités de sélectivité attentionnelle au moyen d'épreuves de *barrage*. Le principal désavantage de ces épreuves « papier/crayon » est la participation motrice qu'elles impliquent, et qui va inévitablement biaiser les résultats de patients ayant une pathologie du mouvement.

Mémoire immédiate et de travail

Sur le versant verbal, les épreuves de *mémoire de chiffres* en ordre direct et inverse conviennent parfaitement. La mémoire de travail pourra s'évaluer de façon un peu plus approfondie au moyen du *paradigme de Brown-Peterson* (où l'on demande au sujet de rappeler une petite série de consonnes après un délai occupé ou non par une tâche interférente) ou d'une épreuve de rappel de chiffres en ordre croissant (où l'on demande au sujet de rappeler une série de chiffres non pas dans l'ordre de présentation, mais en les classant du plus petit au plus grand).

Au niveau visuospatial, le test des *cubes de Corsi* permet d'évaluer les capacités de rétention à court terme de localisations spatiales successives.

Mémoire épisodique

L'épreuve de *rappel libre/rappel indicé à 16 items* (RL/RI-16) [21], adaptation en langue française de l'épreuve proposée par Gröber et Buschke, convient tout particulièrement. En effet, cette procédure contrôle l'encodage des mots à mémoriser, dont chacun est associé à un indice sémantique spécifique. Après la phase d'apprentissage, le sujet est invité à rappeler librement les mots dont il se souvient. Cette phase de rappel libre est suivie d'un rappel indicé au cours duquel l'examinateur fournit les indices sémantiques des items manquants. L'épreuve comporte trois essais successifs de rappel libre et indicé. Chaque essai est séparé du suivant par une brève tâche interférente de comptage à rebours. Après un délai de 20 minutes, on procède à un nouvel essai de rappel libre et indicé suivi d'une épreuve de reconnaissance. La confrontation des scores obtenus en rappel libre et en rappel indicé permettra d'identifier la présence d'un déficit des capacités de stockage et de consolidation en mémoire épisodique (lorsque le score de rappel libre est faible aux trois essais et que la présentation des indices sémantiques n'améliore pas ou peu la performance) ou d'un défaut des processus de récupération spontanée du contenu mnésique (lorsque le score de rappel libre est faible mais que la présentation des indices sémantiques entraîne une normalisation de la performance).

Fonctions exécutives

Le syndrome dysexécutif étant un élément central du profil cognitif des parkinsoniens, présent dès les stades précoces de la maladie, l'évaluation des fonctions exécutives demande d'être approfondie. Cependant, face à la panoplie relativement vaste d'épreuves les impliquant, le choix du clinicien est parfois difficile. L'idéal est probablement de s'orienter vers des épreuves dont les consignes ne sont pas trop complexes (pour ne pas saturer la mémoire de travail) et à faible participation motrice (en raison des troubles moteurs), et d'en sélectionner un sous-ensemble permettant d'appréhender les principales sous-composantes exécutives. Les épreuves cliniques le plus souvent retenues sont les *fluences verbales*, qui permettent de déceler des difficultés à initier spontanément une stratégie ; lorsque les troubles moteurs sont peu importants, on pourra se tourner vers le *test de la Tour de Londres*, qui a l'avantage d'être moins dépendant du niveau culturel. Les capacités de flexibilité cognitive sont généralement évaluées au moyen du *test de classement de cartes du Wisconsin* ou des fluences verbales alternées ; le Trail Making Test, les séquences graphiques ou motrices, en raison de la forte participation motrice, seront à réserver aux patients dont les troubles moteurs sont limités. Le *test de Stroop* permet d'apprécier les capacités de résistance à l'interférence, de même que les procédures de *go-no go* et d'ordres contraires.

Fonctions visuospatiales

La batterie de James et Warrington [22] permet une évaluation relativement exhaustive de la perception des objets et de l'espace, mais sa longueur d'administration constitue un obstacle. Il en est de même pour le test de jugement d'orientation de lignes de Benton [23]. Le test des 15 objets de Pillon [24], nettement plus rapide, permet de déceler les difficultés à identifier les objets et à établir des stratégies d'exploration spatiale. Cependant, *il manque à l'heure actuelle de procédures permettant une évaluation à la fois spécifique et cliniquement adaptée des différents niveaux de traitement des informations visuelles* (discrimination des couleurs et des contrastes, perception des formes et des objets, perception de l'espace et du mouvement, orientation spatiale de l'attention, mémoire des objets et des localisa-

tions). Très souvent, l'hypothèse d'un trouble visuospatial est avancée sur la base d'un déficit de performance aux épreuves visuoconstructives (copie de pentagones imbriqués, test de l'horloge…) ; or, leur utilisation en cas de troubles moteurs est problématique, d'autant que des travaux ont montré que la performance à ces épreuves visuoconstructives était corrélée à la sévérité des symptômes moteurs dans les syndromes parkinsoniens [25].

Syndromes parkinsoniens s'accompagnant d'une démence

Nous distinguerons ici plusieurs cas de figures selon le délai d'apparition du syndrome démentiel et le type de manifestation observé.

Démence parkinsonienne

L'entrée dans la démence parkinsonienne se manifeste par une nette aggravation des troubles cognitifs, notamment du syndrome dysexécutif. Le patient est de plus en plus lent à agir et réagir, la plupart des opérations intellectuelles deviennent laborieuses, ce qui conduit le patient et/ou sa famille à formuler spontanément une plainte cognitive. La démence parkinsonienne survient généralement *après plusieurs années d'évolution*. Sa prévalence est d'environ 30 %, avec une incidence 4 à 6 fois plus importante que chez les sujets sains. Environ 75 % des patients dont la maladie évolue depuis plus de 10 ans développent une démence [26]. Elle est plus fréquente chez les patients âgés et chez ceux dont la maladie de Parkinson débute tardivement, ainsi qu'en cas d'aggravation importante des troubles moteurs, notamment les troubles axiaux. L'examen neurocognitif révèle une *majoration du ralentissement cognitif ainsi qu'une aggravation notable des troubles attentionnels et mnésiques*. En revanche, l'orientation dans le temps et l'espace reste relativement préservée, de même que les fonctions instrumentales. Cet état cognitif est parfois *fluctuant*, le patient alternant entre des périodes de quasi-normalité et des périodes où sa conduite manque d'adaptation aux exigences de la vie quotidienne. Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition ou de l'aggravation de *troubles du comportement*, avec notamment des hallucinations, des idées délirantes, des troubles du sommeil (agitation nocturne, cauchemars…). L'apathie particulièrement invalidante et mal tolérée par l'entourage est fréquente et majore les conséquences du déclin cognitif. Le patient garde assez longtemps un regard critique sur son état, l'anosognosie étant relativement tardive. Depuis 2007, à l'initiative d'un groupe de travail de la Movement Disorders Society, des critères de diagnostic clinique ont été établis afin de faciliter le dépistage de la démence parkinsonienne probable et possible [27]. Ces critères sont présentés dans le tableau 7.3.

Maladie de Parkinson et autre démence

Il n'est pas exclu qu'une maladie d'Alzheimer vienne se greffer sur une maladie de Parkinson existante et soit responsable d'un déclin cognitif. Dans ce cas, on assistera non seulement à une aggravation, mais surtout à une transformation des troubles de la mémoire. Le patient présentera des difficultés à acquérir des informations nouvelles, à former et consolider de nouveaux souvenirs. Il sera rapidement désorienté dans le temps et l'espace et on observera des troubles des fonctions instrumentales tels que des signes d'aphasie (manques du mot, paraphasies, anomie), des troubles visuoconstructifs, une apraxie de l'habillage, des troubles de l'identification des objets et des personnes, rarement présents dans la démence parkinsonienne. Les troubles du comportement s'aggravent et sont souvent comparables à ceux observés dans la démence parkinsonienne (apathie, hallucinations, idées délirantes), si ce n'est que l'anosognosie s'installe rapidement.

Démence à corps de Lewy

Lorsque *la dégradation cognitive précède ou apparaît moins de 1 an après l'apparition du syndrome parkinsonien*, on évoque le diagnostic de démence à corps de Lewy, selon les critères issus d'une conférence de consensus et proposés par McKeith et al. [28]. Bien que cette notion de délai reste aujourd'hui au centre d'un débat, on peut retenir l'idée qu'il s'agit de patients chez qui la baisse d'efficience cognitive globale est très précoce et

Tableau 7.3
Démence associée à la maladie de Parkinson : critères de diagnostic [27].

Caractéristiques principales
I. Éléments de base
1. Diagnostic de maladie de Parkinson établi selon les critères de la « Queen Square Brain Bank » 2. Syndrome démentiel de début insidieux et de progression lente, se développant dans un contexte de maladie de Parkinson établie : – déficits dans plus d'un domaine cognitif – déclin par rapport au niveau antérieur, prémorbide – déficits suffisamment sévères pour altérer la vie quotidienne (sociale, occupationnelle, autonomie personnelle) indépendamment des difficultés liées aux troubles moteurs ou à la dysautonomie
II. Manifestations cliniques associées
1. Au niveau cognitif : – ralentissement cognitif – troubles attentionnels avec éventuellement des fluctuations pendant la journée ou d'un jour à l'autre – troubles des fonctions exécutives – troubles des fonctions visuospatiales – troubles mnésiques : déficits du rappel libre des événements récents ainsi que pour les tâches nécessitant l'apprentissage d'informations nouvelles, mais bénéfice des aides à la récupération, reconnaissance normale – langage : les processus langagiers élémentaires sont préservés ; quelques difficultés d'initiation verbale 2. Au niveau comportemental : – apathie, manifestations anxiodépressives, hallucinations (le plus souvent visuelles), idées délirantes (généralement paranoïdes), somnolence diurne excessive
III. Éléments n'excluant pas la démence parkinsonienne mais rendant le diagnostic incertain
– Coexistence de toute autre anomalie pouvant elle-même causer le déclin cognitif, mais dont on estime qu'elle n'est pas la cause de la démence, par exemple présence d'anomalies vasculaires à l'imagerie – Le délai entre le développement des troubles moteurs et cognitifs n'est pas connu
IV. Éléments suggérant que d'autres pathologies sont à l'origine des troubles cognitifs et empêchant le diagnostic de démence parkinsonienne
– Symptômes cognitifs et comportementaux apparaissant dans le contexte d'un épisode confusionnel ou d'une dépression majeure – Éléments évoquant le diagnostic de démence vasculaire selon les critères du NINDS-AIREN
Critères pour le diagnostic de démence parkinsonienne probable
A. Éléments de base :
Les deux doivent être présents.
B. Manifestations cliniques associées
– Profil de déclin cognitif typique incluant des troubles dans au moins deux des quatre principaux domaines cognitifs (attention, fonctions exécutives, fonctions visuospatiales, mémoire) – La présence d'au moins un symptôme comportemental est en faveur du diagnostic de démence parkinsonienne, mais l'absence de troubles du comportement n'exclut pas le diagnostic
C. Aucun élément du groupe III
D. Aucun élément du groupe IV
Critères pour le diagnostic de démence parkinsonienne possible
A. Éléments de base
Les deux doivent être présents.
B. Manifestations cliniques associées
– Profil atypique dans un ou plusieurs domaines cognitifs (par exemple troubles du langage évoquant une aphasie réceptive, troubles du stockage ou de la consolidation mnésique) – Symptômes comportementaux présents ou absents OU
C. Un ou plusieurs éléments du groupe III
D. Aucun élément du groupe IV

souvent sévère. Le tableau cognitif est marqué par la *prédominance d'importants troubles attentionnels, d'un syndrome dysexécutif sévère et de troubles visuoperceptifs*. Leur profil mnésique est souvent à mi-chemin entre celui rencontré dans la démence de type Alzheimer et la maladie de Parkinson, avec des difficultés à encoder et former de nouveaux souvenirs, mais moins sévères que dans la maladie d'Alzheimer, et des troubles de la récupération du contenu de la mémoire, généralement plus sévères que dans la maladie de Parkinson. On retrouve aussi des troubles des fonctions instrumentales avec des signes d'aphasie sémantique, des troubles visuoconstructifs et un déclin des capacités d'identification et de reconnaissance des objets et des personnes. *L'état cognitif est généralement fluctuant*. S'il n'est pas rare d'observer ces fluctuations au cours de l'examen neurocognitif, c'est souvent l'entourage qui décrit des « lacunes » attentionnelles correspondant à des périodes où le patient semble déconnecté de la réalité alternant avec des périodes de normalité. Ces lacunes surviennent en général dans un contexte de vigilance altérée. Ces patients manifestent en effet une somnolence diurne excessive, ces épisodes s'accompagnant d'une confusion passagère au réveil suivie d'un retour progressif à la normale. La présence de telles fluctuations est très suggestive de la démence à corps de Lewy et s'observerait chez 80 % des patients à la phase d'état. À la différence des petites variations de l'état cognitif que l'on retrouve dans la plupart des démences, il s'agit ici de fluctuations rapides (du jour au lendemain ou même d'une heure à l'autre) qui frappent par l'ampleur de la différence entre l'état optimal et le plus mauvais du patient. La principale difficulté à l'heure actuelle réside en l'absence de critères établis d'opérationnalisation du concept de fluctuations et de moyens consensuels pour les identifier et les quantifier. L'idée de se fier aux variations du score au MMSE (Mini-Mental State Examination) et d'évoquer la présence de fluctuations, lorsqu'on observe une différence supérieure à 5 points lors de deux évaluations distantes de 6 mois, ne semble plus retenue à l'heure actuelle. L'usage d'agendas ou de questionnaires destinés aux informants les plus proches semble préférable. Ferman et al. [29] ont ainsi élaboré un questionnaire comprenant 19 items caractérisant les fluctuations. Ce questionnaire a été soumis à l'entourage de sujets âgés dépourvus d'atteinte cognitive, de patients ayant une maladie d'Alzheimer et de patients ayant une démence à corps de Lewy. Quatre items se sont avérés particulièrement utiles pour distinguer les patients des sujets sains (tableau 7.4).

De plus, l'entourage répondait positivement à trois ou quatre de ces questions chez 63 % des patients avec un diagnostic de démence à corps de Lewy, contre 12 % dans la maladie d'Alzheimer, ce qui correspond à une valeur prédictive en faveur du diagnostic de démence à corps de Lewy de 83 %. Si ce type d'outil constitue indiscutablement une aide pour conforter le diagnostic de démence à corps de Lewy, il ne permet cependant pas d'évaluer la périodicité ou la sévérité des fluctuations. De plus, le recours à l'entourage peut dans certains cas constituer un obstacle.

On retrouve aussi de façon précoce et systématique des *troubles du comportement*. Il s'agit d'hallucinations la plupart du temps visuelles, mais parfois auditives. Elles sont récurrentes et détaillées. Elles peuvent générer des comportements tels que converser, préparer le repas, mettre la table, etc. Leur apparition est favorisée par les épisodes confusionnels associés à la somnolence diurne excessive. Une fois installées, ces manifestations régressent peu. Elles toucheraient jusqu'à 70 % des patients après quelques années d'évolution de la maladie. Environ un patient sur deux présente des idées délirantes. Elles sont systématisées et généralement plus complexes que dans les autres démences. Les manifestations anxiodépressives ne sont pas rares. *Les troubles du sommeil sont plus*

Tableau 7.4
Items de l'échelle composite de fluctuation de Ferman et al. [29] permettant de distinguer les patients avec un diagnostic de démence à corps de Lewy des sujets sains et des patients avec une maladie d'Alzheimer.

1. Présence constante ou fréquente d'une somnolence et léthargie dans la journée en dépit d'une durée de sommeil suffisante
2. Durée cumulée de sommeil diurne d'au moins 2 heures
3. Présence de périodes prolongées de regard dans le vide
4. Épisodes de désorganisation du langage et de la pensée

Une réponse positive de l'entourage à au moins trois de ces items est évocatrice du diagnostic de démence à corps de Lewy (valeur prédictive positive = 83 %).

fréquents que dans les autres démences. Il s'agit en général de cauchemars, de confusion au réveil, de comportements anormaux qui, lorsqu'un examen polysomnographique est pratiqué, apparaissent pendant les phases de sommeil paradoxal [30]. *Ces comportements anormaux en sommeil paradoxal, lorsqu'ils s'accompagnent d'un déclin cognitif, semblent constituer un mode d'entrée dans la maladie* puisque le profil cognitif est dans ce cas tout à fait comparable à celui de la démence à corps de Lewy. Boeve et al. [31] rapportent que, chez 67 % des patients d'une série autopsique, les comportements anormaux en sommeil paradoxal précédaient parfois de plusieurs années l'apparition du syndrome démentiel, des signes parkinsoniens ou des hallucinations visuelles. Il s'agirait donc d'une manifestation très évocatrice d'une synucléinopathie, invitant à une surveillance régulière de l'état cognitif des patients concernés.

Traitements des troubles cognitifs

La prise en charge des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson reste très limitée. Chez le patient non dément, on s'est très peu intéressé aux bénéfices des techniques de *réhabilitation cognitive*. Une étude montre cependant qu'un programme de stimulation cognitive entraîne un renforcement durable des stratégies cognitives des patients en début d'évolution et ayant des troubles cognitifs modérés, avec pour conséquence une amélioration des capacités de contrôle cognitif [32]. Ce type de programme a aussi des effets positifs sur l'estime de soi et semble favoriser le maintien de l'intégration sociale et familiale des patients.

En cas de démence associée à la maladie de Parkinson, il est aujourd'hui ilicite de proposer un traitement par *inhibiteurs de l'acétylcholinestérase*. En effet, une étude en double insu contre placebo sur un large échantillon de patients ayant une maladie de Parkinson associée à une démence a démontré que la rivastigmine administrée à la dose moyenne de 8,6 mg/j améliorait de façon significative l'efficience cognitive et les troubles du comportement. Une analyse plus spécifique révélait que cette amélioration globale de l'état cognitif après 24 semaines de traitement était essentiellement liée à une réduction des troubles attentionnels, visuospatiaux et exécutifs chez les patients traités, alors que le déclin cognitif progressif se poursuivait chez les patients recevant un placebo [33]. Ces résultats confirment donc ceux d'études menées en ouvert sur des échantillons plus restreints et viennent compléter ceux démontrant le bénéfice d'un traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les troubles cognitifs des patients ayant une démence à corps de Lewy. Dans cette pathologie aussi, quelques études en ouvert sur de petits échantillons ainsi qu'une étude plus large en double insu contre placebo testant l'efficacité de la rivastigmine ont montré une amélioration des symptômes cognitifs et comportementaux chez les patients traités (pour une revue, voir [34]). Les effets indésirables de ces traitements sont essentiellement de nature digestive (nausées, vomissements). L'aggravation des signes extrapyramidaux est rare. Ces manifestations digestives sont généralement transitoires et la prescription conjointe d'un antiémétisant permet de les atténuer. La prescription per os sera progressive par paliers d'augmentation tous les mois à adapter en fonction de la tolérance : 1,5 mg × 2 puis 3mg × 2 puis 4,5 mg × 2 enfin le dernier mois 6 mg × 2. La disponibilité d'un dispositif transdermique permet de réduire les effets secon-

La fréquence des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson n'est pas négligeable, puisqu'elle concerne à des degrés divers plus de 50 % des patients. Elle augmente nettement chez les patients âgés, lorsque la maladie débute tardivement et que les troubles moteurs s'aggravent. Ces troubles sont spécifiques et ne peuvent être évalués au cours d'un simple examen clinique. Ils requièrent l'utilisation d'instruments adaptés et donc l'expertise de praticiens formés à la neuropsychologie et habitués à leur utilisation ainsi qu'à leur interprétation. La mise en évidence et l'évaluation de la sévérité de ces troubles est fondamentale et elle constituera probablement un enjeu de plus en plus important en raison de la disponibilité de substances agissant de façon bénéfique sur les fonctions cognitives. Une prise en charge précoce des conséquences cognitives de la maladie de Parkinson a bien évidemment un effet bénéfique sur l'état général et la qualité de vie des patients, mais elle permet aussi de réduire le fardeau des proches et de retarder un placement en institution.

daires et de maintenir durablement la dose thérapeutique efficace (l'autorisation de mise sur le marché [AMM] de cette forme dans la démence parkinsonienne est en attente). Compte tenu des bénéfices obtenus, l'arrêt du traitement ne doit être qu'exceptionnel. En effet, l'interruption brutale même transitoire du traitement est généralement préjudiciable, entraînant une aggravation brutale du déclin cognitif et des troubles du comportement aussi bien dans la démence associée à la maladie de Parkinson que dans la démence à corps de Lewy [35].

Bibliographie

[1] Low KA, Miller J, Vierck E. Response slowing in Parkinson's disease : a psychophysiological analysis of premotor and motor processes. Brain 2002; 125 : 1980–94.

[2] Grossman M, Zurif E, Lee C, et al. Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. Neuropsychology 2002; 16 : 174–81.

[3] Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T, et al. Cognitive slowing in Parkinson's disease : a behavioral evaluation independent of motor slowing. J Neurosci 2002; 22 : 5198–203.

[4] Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. Neurology 2005; 65 : 1907–13.

[5] Malapani C, Pillon B, Dubois B, et al. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease : a dopamine-related dysfunction. Neurology 1994; 44 : 319–26.

[6] Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. Brain 1988; 111 : 323–45.

[7] Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, et al. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. Neuropsychologia 1997; 35 : 519–32.

[8] Pillon B, Ertle S, Deweer B, et al. Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. Neuropsychologia 1996; 34 : 77–85.

[9] Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. Brain 2004; 127 : 550–60.

[10] Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22 : 1272–7.

[11] Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, et al. Neurocognitive mechanisms of cognitive control : the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. Brain Cogn 2004; 56 : 129–40.

[12] Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease : the role of frontostriatal circuitry. Neuroscientist 2004; 10 : 525–37.

[13] Dubois B, Pillon B. Biochemical correlates of cognitive changes and dementia in Parkinson's disease. In : Huber SJ, Cummings JL, éditors. Parkinson's disease. Neurobehavioral aspects. New York : Oxford University Press; 1992. p. 178–98.

[14] Pillon B, Dubois B, Cusimano G, et al. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52 : 201–6.

[15] Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, et al. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. Brain 1996; 119 : 2121–32.

[16] Cools R, Robbins TW. Chemistry of the adaptive mind. Philos Transact A Math Phys Eng Sci 2004; 362 : 2871–88.

[17] Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease : neurochemical and clinicopathological contributions. J Neural Transm 2004; 111 : 1287–301.

[18] Dujardin K, Defebvre L. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Paris : Elsevier-Masson; 2007.

[19] Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, et al. The Mattis Dementia Rating Scale : normative data from 1,001 healthy volunteers. Neurology 1994; 44 : 964–6.

[20] Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. J Clin Exp Neuropsychol 1998; 20 : 536–47.

[21] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : Van der Linden les membres du GREMEM, M éditors. L'évaluation des troubles de la mémoire. Paris : Solal; 2004.

[22] Warrington JM. Visual object and space perception battery. Bury St Edmunds : Thames Valley Test Company; 1991.

[23] Benton AL, Hamsher K, Varney NR, et al. Contribution to neuropsychological assessment. New York : Oxford University Press; 1983.

[24] Pillon B, Dubois B, Bonnet AM, et al. Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment : the 15-objects test. Neurology 1989; 39 : 762–8.

[25] Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology 2004; 63 : 2091–6.

[26] Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. J Neurol Sci 2010; 289 : 18–22.

[27] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2007 ; 22 : 1689–707.

[28] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. Neurology 2005 ; 65 : 1863–72.

[29] Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations : specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. Neurology 2004 ; 62 : 181–7.

[30] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM Sleep behavior Disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol 2004 ; 17 : 146–57.

[31] Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. Neurology 2003 ; 61 : 40–5.

[32] Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. Arch Gerontol Geriatr 2004 ; (Suppl. 9) : 387–91.

[33] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2509–18.

[34] Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol 2004 ; 17 : 164–71.

[35] Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn ? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2003 ; 18 : 988–93.

CHAPITRE 8

Troubles psychiques et comportementaux et leurs traitements

G. Fénelon

La maladie de Parkinson n'est pas réductible à ses manifestations motrices. Les troubles neuropsychiatriques, comme les troubles cognitifs, ont, pour le malade et son entourage, une grande importance : ils aggravent le retentissement de la maladie, entrent pour une bonne part dans la dégradation de la qualité de vie et compliquent son traitement.

L'expression neuropsychiatrique de la maladie de Parkinson a été un objet de débat dès la fin du xixe siècle. Schématiquement, de nombreux auteurs, dont Charcot et la plupart de ses élèves, considéraient que les troubles mentaux étaient rares et résultaient d'une pathologie coïncidente ou de l'évolution terminale de la maladie. Cette position restera commune jusque vers la moitié du xxe siècle. Cependant, quelques aliénistes avaient attiré l'attention sur la possibilité de troubles mentaux, même si troubles cognitifs et troubles psychiatriques n'étaient pas toujours clairement distingués. Ainsi Benjamin Ball, premier titulaire de la chaire de psychiatrie à Sainte-Anne, rapporta en 1882 que Victor Parant soulignait le lien possible entre paralysie agitante, démence et hallucinations. Régis (1909), quant à lui, rapporta dans le cours de cette maladie des confusions mentales avec « délire onirique ». Par la suite, la multiplication des cas de syndromes parkinsoniens postencéphalitiques, souvent accompagnés de manifestations comportementales, devait brouiller les cartes, les différentes populations de malades n'étant pas toujours clairement distinguées. L'intérêt pour les troubles mentaux de la maladie de Parkinson s'est considérablement accru à partir des années 1970. La dopathérapie a augmenté la fréquence de certains troubles psychiques, pourtant déjà observés sous anticholinergiques (confusions) ; d'autre part, la correction, même partielle, des troubles moteurs par la lévodopa a rendu plus facile l'expression et l'appréciation des troubles mentaux. L'utilisation des agonistes dopaminergiques puis le développement de la chirurgie fonctionnelle ont encore modifié la sémiologie psychocomportementale. Le développement de la neuropsychologie cognitive et la diffusion de méthodes d'évaluation standardisées ont permis d'améliorer la description des aspects neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson, tandis que le développement de l'imagerie fonctionnelle a fourni de nouveaux outils pour en explorer les mécanismes.

Une personnalité parkinsonienne ?

Des observations accumulées depuis le début du siècle ont fait admettre l'existence d'un profil de personnalité propre au parkinsonien, au cours de l'évolution de la maladie et même avant son développement (personnalité « prémorbide »). Les parkinsoniens malades depuis plusieurs années sont décrits comme plus calmes, introvertis, rigides, prudents, sérieux, perfectionnistes, et même plus honnêtes que des contrôles normaux ou atteints d'affections rhumatologiques ou orthopédiques. Ils seraient peu attirés par la nouveauté, un trait (*novelty-seeking*) modulé par la dopamine et dont le déficit est réversible sous agoniste dopaminergique chez des parkinsoniens jusque-là

non traités [1]. On peut se demander si les traits de personnalité fréquemment observés chez les parkinsoniens leur sont particuliers ou témoignent d'une réaction non spécifique à une affection chronique invalidante. Dans des études contrôlées, il n'existait pas de différences notables entre les parkinsoniens et des patients atteints de tremblement essentiel, de maladie d'Alzheimer ou d'affection rhumatologique. L'hétérogénéité des méthodes d'évaluation de la personnalité et des groupes contrôles limite toutefois la portée de ces résultats. Les études concernant la personnalité prémorbide des parkinsoniens pourraient apporter une réponse, mais elles sont rares et rétrospectives, donc soumises à d'importants biais. Trois études de ce type sur quatre retrouvaient des traits de personnalité prémorbide tels que l'introversion et la prudence [2]. Quoi qu'il en soit, le concept même de personnalité « prémorbide » est discutable, car des manifestations non motrices peuvent précéder de plusieurs années le début apparent, moteur, de la maladie et possiblement modifier des traits de personnalité, qui seraient alors symptomatiques de la maladie à un stade prémoteur, et non prémorbides. Ils pourraient résulter de modifications neurochimiques se développant précocement dans l'évolution de la maladie, par exemple une atteinte du système dopaminergique méso-cortico-limbique, et être associés à des affects dépressifs et/ou des altérations cognitives sous la dépendance du cortex préfrontal.

Dépression

Sémiologie

L'état thymique du patient constitue l'un des principaux déterminants de sa qualité de vie, mais aussi du fardeau de l'aidant principal [3]. Sémiologiquement, les syndromes dépressifs de la maladie de Parkinson se traduisent par une tristesse de l'humeur, un pessimisme et une péjoration de l'avenir. L'anhédonie, fréquente, doit être distinguée de l'apathie. L'anxiété associée est souvent observée, alors que les idées de culpabilité sont rares. Le taux de suicide au cours de la maladie de Parkinson a fait l'objet de rares études dont les résultats sont contradictoires, mais il existerait une fréquence élevée d'idées suicidaires chez les patients [4]. Lorsque la dépression est inaugurale, le diagnostic de maladie de Parkinson peut être difficile en l'absence de tremblement, car la lenteur parkinsonienne se confond avec le ralentissement dépressif. Inversement, à un stade tardif de la maladie, c'est le diagnostic de dépression qui peut être difficile : la communication est réduite par la dysarthrie, l'apathie, ou/et des troubles cognitifs, ce qui rend nécessaire l'interrogatoire du conjoint. De plus, des chevauchements syndromiques peuvent compliquer le diagnostic : certains symptômes somatiques sont communs à la dépression et à la maladie de Parkinson, et une apathie peut être présente en dehors d'une dépression (voir plus bas). Il faut aussi noter que la dépression peut altérer le fonctionnement cognitif, en particulier dans le domaine des fonctions exécutives. Enfin, les variations de l'humeur et l'anxiété font partie des manifestations non motrices des fluctuations (voir le chapitre 6), contribuant à rendre l'expérience de ces changements d'état particulièrement pénible.

Évaluation

La méthode de référence pour le diagnostic de dépression reste l'utilisation des critères du *Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition* (DSM-IV) de l'American Psychiatric Association. Il existe par ailleurs de nombreuses échelles destinées au dépistage de la dépression ou à la cotation de sa sévérité. Toutes n'ont pas été validées au cours de la maladie de Parkinson. Le choix de l'outil d'évaluation est d'autant plus important que les échelles sont inégalement affectées par les symptômes parkinsoniens. En effet, plusieurs symptômes sont communs à la dépression et à la maladie de Parkinson (asthénie, ralentissement, insomnie, amaigrissement) et peuvent biaiser le résultat. Chez les patients fluctuants, la passation d'une échelle de dépression doit se faire en période « *on* ». Les avantages et inconvénients de dix échelles ont été passés au crible par un comité d'experts mandaté par la Movement Disorder Society [5]. Le choix de l'échelle dépend d'abord de son usage, de son dépistage *(screening)* ou de la cotation de sa sévérité. Parmi les autoquestionnaires, le Beck Depression Inventory (BDI) est l'un des plus utilisés à ces deux fins. Cependant, les échelles remplies par l'examina-

teur sont à privilégier lorsque la situation s'y prête, car elles ont des propriétés psychométriques plus intéressantes. C'est le cas par exemple de l'échelle de dépression de Hamilton et de celle de Montgomery-Åsberg (MADRS). Chez les patients déments, l'échelle de Cornell (Cornell Scale for Depression in Dementia) peut être utilisée.

Prévalence et évolution

Les estimations de la prévalence de la dépression ont beaucoup varié, ce qui s'explique par des différences de méthode d'évaluation et de population. Une revue systématique des études de prévalence conclut à la présence d'un trouble dépressif majeur chez 24 % de patients consultants externes et 8 % des patients dans les études « en population », c'est-à-dire concernant tous les patients identifiés dans une même région quel que soit leur mode de prise en charge. La prévalence de symptômes dépressifs « cliniquement significatifs » est, dans les mêmes types de population, respectivement de 40 % et 11 % [6]. Toutes ces valeurs sont plus élevées que les prévalences observées dans la population générale. La dépression peut être inaugurale, voire précéder le début apparent de l'affection. Cette notion classique n'a été étayée que récemment : au moment du diagnostic de maladie de Parkinson, les patients ont plus souvent des antécédents de dépression que des sujets contrôles et, par ailleurs, un antécédent de dépression augmente le risque de développer ultérieurement une maladie de Parkinson [7].

Facteurs associés

Plusieurs études ont essayé de dégager des facteurs de risque de dépression au cours de la maladie de Parkinson [8]. Certains d'entre eux sont également retrouvés dans la population générale, en particulier des antécédents personnels ou familiaux de dépression. Le sexe féminin et un âge élevé sont des facteurs discutés. Parmi les caractéristiques cliniques de la maladie associées au risque de dépression figurent un âge de début précoce, une forme akinétorigide, et la prédominance droite des signes. On notera qu'une dépression précoce est liée à un risque plus élevé d'évolution vers la démence, et que l'existence de troubles cognitifs est associée à un risque accru de dépression.

Physiopathologie

La part respective des facteurs environnementaux et des facteurs de vulnérabilité neurobiologiques liés à l'individu ou à la maladie reste débattue, et ces facteurs peuvent s'associer. Les arguments en faveur d'un lien étiopathogénique entre dépression et maladie de Parkinson sont nombreux :

- la dépression peut précéder le diagnostic de l'affection ;
- la prévalence de la dépression est plus élevée au cours de la maladie de Parkinson qu'au cours d'autres affections invalidantes ;
- il n'y a pas de corrélation claire entre la sévérité des symptômes dépressifs et le niveau de handicap ;
- chez des patients fluctuants, la thymie peut varier instantanément de manière parallèle aux troubles moteurs.

De plus, la stimulation à haute fréquence de la substance noire (*pars reticulata*) est capable d'induire un trouble thymique aigu et réversible, ce qui démontre qu'une altération du fonctionnement des ganglions de la base peut être à l'origine de symptômes dépressifs [9]. Les aspects neurochimiques de la dépression de la maladie de Parkinson restent discutés. Si les travaux les plus anciens ont porté sur le rôle des systèmes sérotoninergiques, les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques ont aussi été impliqués. Ainsi, une étude en imagerie fonctionnelle suggère que la dépression et l'anxiété sont associées à une réduction spécifique de l'innervation dopaminergique et noradrénergique de plusieurs régions, corticales et sous-corticales, du système limbique [10].

Traitement

Certains agents dopaminergiques auraient, en plus de leur action antiparkinsonienne, un effet antidépresseur. Ainsi, le pramipexole a démontré une action antidépressive chez des patients non parkinsoniens et parkinsoniens dans des études contrôlées [11]. Les essais randomisés et contrôlés d'antidépresseurs classiques au cours de la maladie de Parkinson ont été remarquablement rares, et

plusieurs sont négatifs, possiblement en raison de l'amplitude de l'effet placebo [12]. Deux études contrôlées récentes ont conclu à l'efficacité d'un tricyclique, l'effet d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) étant positif dans un cas, négatif dans l'autre [13]. En pratique, les antidépresseurs tricycliques peuvent difficilement être utilisés en première ligne chez cette population fragile, en raison du risque élevé d'effets indésirables, en particulier d'hypotension orthostatique liée à un effet α-bloquant, et de troubles psychiques (confusion, hallucinations) liés à l'effet anticholinergique. Malgré le faible niveau de preuve de leur efficacité, il est raisonnable d'utiliser un IRS ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Il ne faut pas associer un IRS ou un tricyclique à un IMAO B (inhibiteur de la monoamine oxydase B) [sélégiline, Déprényl®, Otrasel®; rasagiline, Azilect®], ou alors avec des précautions détaillées dans les mentions légales des IMAO B, en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Cette complication rare associe des troubles comportementaux (confusion, agitation), moteurs (tremblement, myoclonies) et généraux (fièvre, sueurs, diarrhée, nausées). Les antidépresseurs appartenant à la classe des IMAO A (moclobémide, Moclamine®) ne doivent pas non plus être associés à un IMAO B. Certaines formes sévères de dépression peuvent relever de l'électro-convulsivo-thérapie, qui a aussi un effet transitoirement bénéfique sur le syndrome moteur.

Plus récemment, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive a donné des résultats encourageants [14], mais son efficacité reste à confirmer par des études contrôlées. Un soutien psychologique, dont les modalités varient selon les cas, est toujours nécessaire.

Anxiété

Symptôme fréquent, l'anxiété de la maladie de Parkinson a fait l'objet de peu de travaux spécifiques [15,16]. Elle peut prendre plusieurs formes : trouble anxieux généralisé, attaques de panique, phobies (en particulier sociales), ou encore trouble anxieux n'entrant pas dans les catégories spécifiées dans le DSM-IV. Au cours des fluctuations (voir le chapitre 6), l'anxiété peut précéder l'aggravation motrice de plusieurs minutes et conduire à des prises anticipées de lévodopa. L'anxiété constitue une des causes d'insomnie d'endormissement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. L'association à une dépression est fréquente sans être constante. Comme la dépression, l'anxiété participe à l'altération de la qualité de vie des patients.

Les études récentes sur l'anxiété ont utilisé les catégories et critères diagnostiques du DSM-IV. Parmi les échelles de cotation couramment utilisées en recherche clinique, aucune n'a été considérée par un groupe d'experts de la Movement Disorders Society comme suffisamment validée dans la maladie de Parkinson pour en recommander l'usage [17]. La prévalence ponctuelle des troubles anxieux dans des études transversales se situe aux alentours de 30 %, atteignant 43 % dans une étude dans laquelle la prévalence « vie entière » avoisinait même 50 % [16]. Même plus basses, les prévalences observées restent supérieures à celles de la population générale. Comme pour la dépression, un lien entre anxiété et développement ultérieur d'une maladie de Parkinson a été établi. Autre point commun, il existe un risque accru de trouble anxieux chez les apparentés de premier degré des patients parkinsoniens [18], ce qui suggère des facteurs de susceptibilité génétique communs à la maladie de Parkinson et aux troubles anxieux et dépressifs. D'un point de vue neurobiologique, l'association entre attaques de panique et atteinte du locus coeruleus et des systèmes noradrénergiques cadre bien avec les hypothèses de Braak sur l'atteinte précoce de structures de la partie basse du tronc cérébral.

Le traitement de l'anxiété de la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé. Lorsque des crises d'angoisse sont rythmées par les fluctuations, le traitement est d'abord celui des fluctuations. Lorsqu'il est nécessaire, le traitement pharmacologique fait généralement appel à un antidépresseur (certains IRS ou IRSN), éventuellement associé à de petites doses d'anxiolytique, en évitant les benzodiazépines, surtout chez les sujets âgés, en raison du risque de chutes, d'aggravation de la somnolence et de confusion. Des abords non pharmacologiques peuvent être utiles : relaxation ou autre activité physique relaxante non médicalisée (yoga, gymnastiques chinoises), et dans certains cas psychothérapie.

Hallucinations et autres symptômes psychotiques

Sémiologie [19]

Les hallucinations visuelles complexes mettent habituellement en scène des personnages, familiers ou non, des animaux et plus rarement des objets. Les scènes sont souvent assez pauvres, statiques ou cinétiques, colorées ou non. Les hallucinations auditives sont rarement verbales et isolées, à la différence de celles des psychoses chroniques. Elles constituent volontiers la « bande-son » d'une hallucination visuelle, par exemple bruits de conversations de personnages immatériels. Les hallucinations tactiles (par exemple la sensation du passage d'un animal sur la peau) et olfactives sont rarement mentionnées, probablement faute d'être systématiquement recherchées. Les phénomènes hallucinatoires « mineurs » sont fréquents : hallucinations de présence (sensation forte de la présence d'une personne, identifiée ou non, qui n'est pas vue) ou « de passage » (sensation fugace du passage d'un animal à la périphérie du champ visuel). On en rapproche les illusions visuelles, qui consistent en la mauvaise interprétation d'un stimulus réel, conduisant le plus souvent à voir quelque chose de vivant ou d'animé là où il y a quelque chose d'inerte (par exemple un chat est vu à la place d'un coussin). Des idées délirantes sont possibles, habituellement paranoïdes, avec des thèmes de jalousie, de vol, d'abandon ou de persécution. Les troubles de l'identification (tels que le syndrome de Capgras) sont plus rares, et s'observent chez des sujets déments.

Les hallucinations peuvent survenir à tout moment de la journée, mais une prédominance vespérale ou nocturne est habituelle. Elles surviennent sous la forme d'épisodes brefs, souvent stéréotypés, dont la fréquence est variable. La critique, c'est-à-dire la conscience du caractère hallucinatoire des phénomènes, est également variable. Éventuellement différée, elle est la règle chez les patients indemnes de troubles cognitifs sévères. Les hallucinations sont alors généralement bien supportées et vécues avec un certain détachement : l'entourage est parfois plus inquiet que le malade. Chez les patients atteints de troubles cognitifs, la critique peut être abolie, ou ambiguë et fluctuante, laissant supposer une part résiduelle d'adhésion.

Évaluation

Les hallucinations de la maladie de Parkinson sont incluses dans ce que les auteurs anglo-saxons nomment la « psychose » associée à la maladie de Parkinson. Ce terme, sans définition précise, renvoie habituellement aux hallucinations, aux idées délirantes ou à une combinaison des deux. Un groupe d'experts a proposé des critères de psychose parkinsonienne [20] qui élargissent le spectre des phénomènes psychotiques (hallucinations, idées délirantes, sensations de présence et illusions). Ces symptômes doivent être apparus après la maladie de Parkinson, être récurrents ou continus pendant au moins 1 mois et ne pas avoir d'autre cause identifiable, telle qu'une confusion. La recherche des hallucinations et de leurs caractéristiques repose sur l'interrogatoire des patients ou, en cas de troubles cognitifs sévères, de leur entourage. La plupart des études de prévalence ont utilisé soit des questionnaires structurés ou semi-structurés, soit l'item correspondant aux hallucinations dans la section I de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale ou dans le Neuropsychiatric Inventory (NPI). Dans les essais thérapeutiques, la quantification des hallucinations et autres phénomènes « psychotiques » a été le plus souvent réalisée à l'aide d'échelles utilisées en psychiatrie pour évaluer les symptômes positifs de la schizophrénie. Les autres échelles employées, telles que le NPI, proviennent du champ de la démence. Il existe plusieurs échelles spécifiquement construites pour la maladie de Parkinson, mais elles sont mal validées. Aucune des échelles utilisées n'est pleinement satisfaisante, ce qui a conduit à la recommandation de l'élaboration et la validation d'un nouvel outil [21].

Prévalence et évolution [22]

Les résultats des études prospectives sont assez homogènes, la prévalence ponctuelle des hallucinations visuelles s'établissant entre un quart et un tiers des patients. Les hallucinations auditives sont plus rares (généralement moins

de 10 %) et les hallucinations dans d'autres modalités sensorielles sont absentes ou non recherchées. Lorsque les illusions et les formes « mineures » d'hallucinations (sensations de présence ou de passage) sont prises en compte, la prévalence totale atteint 40 %. D'une manière générale, la prévalence des hallucinations est plus élevée lorsqu'une démence complique l'évolution de la maladie de Parkinson (entre 41 et 87 %), rejoignant les prévalences rapportées au cours des démences à corps de Lewy.

Les hallucinations de la psychose associée à la maladie de Parkinson surviennent sous la forme d'épisodes brefs, souvent stéréotypés, dont la fréquence est variable. Elles commencent habituellement après plusieurs années d'évolution de la maladie. Un début très précoce, dans les mois suivant l'instauration de la dopathérapie, doit faire évoquer d'autres diagnostics (démence à corps de Lewy, association à une psychose). Des études longitudinales de cohortes ont montré l'augmentation de la prévalence périodique avec le temps, atteignant 74 % en 20 ans d'évolution. Chez un individu donné, les hallucinations tendent à persister, et même à s'aggraver avec la perte de la critique et (ou) l'apparition d'idées délirantes associées.

Facteurs associés [19,22]

Longtemps considérées comme un simple effet indésirable des traitements dopaminergiques, les hallucinations sont à présent considérées comme la conséquence d'interactions complexes entre traitements et facteurs liés au patient et à sa maladie.

Facteurs pharmacologiques

Les hallucinations peuvent apparaître à l'instauration ou à l'augmentation d'un traitement dopaminergique, et régresser à la diminution ou à l'arrêt de celui-ci. Le rôle favorisant de la lévodopa est présumé mais non démontré. Dans les essais comparant un agoniste dopaminergique à la lévodopa ou à un placebo, les hallucinations sont plus fréquentes chez les sujets sous agoniste. Toutefois, un traitement dopaminergique n'est pas suffisant pour qu'apparaissent des hallucinations, et on relève que les patients hallucinés ne reçoivent pas de doses plus élevées de traitement dopaminergique que les patients indemnes d'hallucinations. Il n'est pas certain non plus qu'un traitement dopaminergique soit nécessaire à l'apparition des hallucinations, au moins à un stade tardif de la maladie de Parkinson.

Facteurs liés à la maladie

L'existence de facteurs associés à la maladie est bien établie. Le principal d'entre eux est la présence de troubles cognitifs sévères. Les études visant à associer les hallucinations à des altérations dans des domaines cognitifs spécifiques n'ont pas apporté de résultats probants. On retient aussi l'association à une durée d'évolution de la maladie de Parkinson plus longue et à un âge plus élevé ; à des troubles moteurs plus sévères (en particulier les troubles axiaux) ; possiblement à une dépression (les données sur ce facteur sont contradictoires) ; enfin, à des troubles du sommeil et à des troubles visuels. Les troubles du sommeil associés aux hallucinations sont principalement une fragmentation du sommeil, l'existence de rêves ou cauchemars vivides et une somnolence diurne. Arnulf et al. [23] ont montré que, chez des patients parkinsoniens, des hallucinations diurnes pouvaient être associées à des intrusions de sommeil paradoxal, comme on peut l'observer dans la narcolepsie. Par ailleurs, un lien entre troubles visuels perceptifs et hallucinations visuelles est établi depuis longtemps. Les hallucinations visuelles sont plus fréquentes chez les patients ayant des troubles visuels, liés à la maladie de Parkinson et imputés à un dysfonctionnement rétinien, portant sur la vision des couleurs et des contrastes. Le rôle favorisant des ophtalmopathies coïncidentes est également probable. Il semble donc qu'une afférentation visuelle anormale augmente la probabilité d'être atteint d'hallucinations (visuelles).

Physiopathologie [19]

Les données neurobiologiques disponibles sont d'une faible contribution à la compréhension des mécanismes des symptômes « psychotiques », et elles ne concernent que les hallucinations visuelles. Celles-ci sont associées à une densité plus élevée de corps de Lewy dans le lobe temporal, principalement la région parahippo-

campique et le complexe amygdalien. D'un point de vue neurochimique, on a proposé un lien entre hallucinations visuelles et hyperstimulation dopaminergique, soit par action directe sur des structures méso-cortico-limbiques, soit par une cascade d'activations et d'inhibitions. Pour d'autres auteurs, l'intensité du déficit cholinergique cortical ou le déséquilibre monoaminergique-cholinergique ont un rôle prépondérant. Dans tous les cas, les arguments sont indirects, pharmacologiques ou théoriques. Finalement, il est difficile d'avancer un schéma pathophysiologique simple intégrant toutes les données disponibles. On peut concevoir les hallucinations visuelles comme un phénomène multifactoriel, résultant de l'activation anormale du cortex visuel associatif. Cette activation résulte probablement de facteurs pharmacologiques, mais aussi d'une altération de la perception visuelle touchant aussi bien le traitement des stimuli à partir de la périphérie (mécanismes « *bottom-up* ») que la modulation de l'intégration de ces stimuli par des structures frontales et temporales (mécanismes « *top-down* »). L'implication de ces deux grands mécanismes de la vision est étayée par les données provenant de l'imagerie fonctionnelle. Par ailleurs, une dérégulation des mécanismes de l'alternance veille-sommeil et des rêves joue probablement aussi un rôle, au moins chez certains patients.

Traitement [19,24]

Un schéma thérapeutique est proposé dans la figure 8.1. Dans la majorité des cas, les hallucinations ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique, car elles sont intermittentes et bien supportées. Elles justifient néanmoins de réviser le traitement et de réaliser un bilan cognitif à l'aide de tests brefs. Les stratégies de *coping* (un terme de psychologie désignant l'ajustement à des situations difficiles) consistent par exemple à se réassurer auprès d'un proche, à fermer et rouvrir les yeux, à s'approcher de l'hallucination ou encore à laisser une veilleuse allumée la nuit. Des mesures plus vigoureuses sont nécessaires lorsque les hallucinations sont angoissantes et/ou s'accompagnent de troubles du comportement dangereux ou compromettant le maintien à domicile.

Dans un premier temps, tout médicament non indispensable et potentiellement aggravant (anticholinergiques, psychotropes, antalgiques opiacés) est supprimé, et le traitement antiparkinsonien réduit et simplifié. Chez les patients ayant une détérioration intellectuelle, on tendra vers une monothérapie utilisant la lévodopa à la plus faible dose possible. Si ces mesures ne suffisent pas, deux situations sont possibles. S'il existe des troubles cognitifs, la prescription de rivastigmine (seul inhibiteur de l'acétylcholinestérase dont l'utilisation est validée pour les troubles cognitifs de la

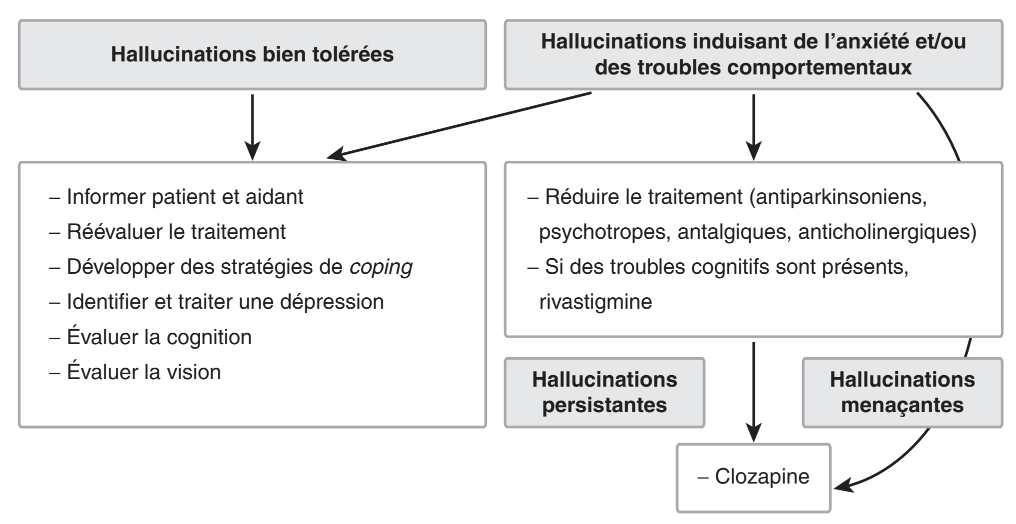


Figure 8.1. Conduite à tenir devant le développement d'hallucinations au cours de la maladie de Parkinson.
D'après Fénelon [24].

maladie de Parkinson) peut avoir un effet favorable sur les hallucinations, en sachant que cet effet n'a pas été confirmé par des essais contrôlés. S'il n'y a pas de trouble cognitif notable, ou en l'absence d'efficacité d'un médicament procholinergique sur les hallucinations, ou encore d'emblée en cas de situation menaçante, un traitement antipsychotique est indispensable.

Les neuroleptiques « classiques » sont évidemment proscrits en raison de leurs effets moteurs indésirables. Certains antipsychotiques dits « atypiques », la rispéridone (Risperdal®) et l'olanzapine (Zyprexa®), exposent aussi à un risque d'aggravation du syndrome parkinsonien. Le traitement repose sur la clozapine (Léponex®) qui, seule, possède en France une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Elle a démontré son efficacité dans cette indication dans deux études contrôlées. Sa prescription ne peut se faire que sous couvert d'une surveillance codifiée de la numération formule sanguine (NFS), en raison du risque d'agranulocytose : NFS hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuelle pendant toute la durée du traitement. Des cas de myocardite, de myocardiopathie et de péricardite ont été rapportés, surtout au cours des 2 premiers mois de traitement. Il est souhaitable de réaliser un électrocardiogramme avant le début du traitement, et d'informer le patient et son entourage qu'il doit consulter rapidement en cas de syncope, palpitations, dyspnée ou douleur thoracique. L'effet secondaire le plus fréquent est une sédation excessive. Le traitement est commencé à très faibles doses (6,25 ou 12,5 mg), en une prise au coucher, et la titration est lente, hormis les cas de troubles psychotiques aigus : pas plus de 12,5 mg par semaine. La dose moyenne nécessaire est de 25 mg par jour, et ne dépassera que rarement 75 mg. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations. D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la « psychose » parkinsonienne, notamment la pimavansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT2A.

Confusions

Les états confusionnels (*delirium* des Anglo-Saxons) sont caractérisés par une altération de la conscience de l'environnement associée à des troubles de l'attention, de la cognition et/ou de la perception, ces anomalies étant d'installation rapide (en quelques heures ou jours) et d'évolution fluctuante. Les confusions ont donné lieu à bien peu de travaux récents [25]. Les études réalisées aux débuts de la dopathérapie, rapportant une incidence élevée de confusions, étaient biaisées par l'inclusion de patients âgés recevant souvent de fortes doses de traitement. Les grands essais thérapeutiques récents présentent le biais inverse, les patients les plus fragiles (âgés ou atteints de troubles cognitifs) étant exclus.

Les confusions mentales sont plus fréquentes chez les parkinsoniens âgés ou atteints d'une détérioration intellectuelle. Survenant précocement au cours du traitement, la confusion mentale a une valeur prédictive d'un déclin cognitif ultérieur. On trouve habituellement à l'origine de la confusion un facteur déclenchant : intervention chirurgicale (même sous anesthésie locorégionale), infection intercurrente, traumatisme ou, le plus souvent, modification récente du traitement. De nombreux médicaments peuvent être en cause, principalement les psychotropes et les antiparkinsoniens. En l'absence d'explication patente, a fortiori s'il existe un trouble de la vigilance, un hématome sous-dural subaigu ou chronique doit être recherché par l'imagerie.

Le traitement des états confusionnels fait d'abord appel à la correction d'un éventuel facteur favorisant (par exemple une infection ou un trouble hydroélectrolytique), au maintien d'une hydratation correcte et à la réduction du traitement antiparkinsonien. On arrête en priorité les anticholinergiques, l'amantadine (Mantadix®), les inhibiteurs enzymatiques (classes des IMAO B et des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase [ICOMT]). Si nécessaire, les doses d'agonistes dopaminergiques sont diminuées. Une réduction de la dopathérapie est parfois nécessaire, mais il faut maintenir une mobilité suffisante. Si les hallucinations ou les idées délirantes constituent le problème majeur, le recours à la clozapine peut être justifié, pour la durée la plus brève possible. Le traitement des états confusionnels est aussi préventif, en particulier chez les parkinsoniens à risque (sujets âgés ou détériorés) : éviter tout changement brutal de traitement antiparkinsonien, proscrire les anticholinergiques et n'utiliser les agonistes dopaminergiques qu'avec prudence.

Apathie

Le terme d'apathie est utilisé depuis longtemps pour décrire l'état mental de certains parkinsoniens (on le trouve par exemple chez Brissaud en 1895). L'intérêt pour l'apathie s'est développé après que Marin a redéfini ce symptôme comme entité autonome traduisant un trouble de la motivation. Ce trouble s'exprime dans les champs comportemental, cognitif et émotionnel. Les difficultés de définition et de diagnostic ont conduit un groupe d'experts à proposer des critères diagnostiques [26] selon lesquels l'apathie est définie comme une baisse de la motivation, constatée par le malade ou l'entourage, persistant depuis au moins 4 semaines, et ayant un retentissement fonctionnel. Deux des trois dimensions de l'apathie (réduction des comportements dirigés vers un but, de l'activité cognitive dirigée vers un but et des émotions) doivent être présentes. L'apathie doit être distinguée de l'anhédonie, un symptôme habituellement défini comme l'inaptitude à ressentir du plaisir. L'anhédonie peut faire partie du syndrome apathique, mais constitue aussi un symptôme dépressif [27].

L'évaluation quantifiée de l'apathie repose sur des échelles spécifiques, passées en revue par un groupe d'experts de la Movement Disorders Society [27]. Pour ces auteurs, les deux échelles les plus intéressantes sont l'échelle d'apathie de Starkstein et la plus récente échelle de Lille (Lille Apathy Rating Scale). La prévalence de l'apathie dans des études transversales s'établit à environ un tiers des patients, les valeurs variant selon les études de 16,5 à 42 % en raison de l'hétérogénéité des populations et surtout des méthodes d'évaluation [28]. Le niveau d'apathie n'est pas corrélé à la dépression ou à l'anxiété, mais aux performances à diverses tâches cognitives, en particulier dans le domaine exécutif [28,29]. De surcroît, l'existence d'une apathie est prédictive de la survenue ultérieure d'un déclin cognitif ou d'une démence [30].

Certains font de l'apathie une composante d'un fonctionnement hypodopaminergique, à côté de l'anxiété et de la dépression [31]. Les régions impliquées dans la motivation paraissent être principalement le cortex orbitaire et cingulaire antérieur, ainsi que les régions striatopallidales. Pour Levy et Czernicki, l'apathie est un syndrome hétérogène avec trois sous-types correspondant à des troubles émotionnels, cognitifs et de l'autoactivation, chacun de ces sous-types correspondant au dysfonctionnement de circuits distincts unissant le cortex préfrontal aux ganglions de la base [32].

Aucun traitement pharmacologique n'a fait la preuve de son efficacité sur l'apathie dans une étude contrôlée. Les médicaments antidépresseurs sont habituellement inefficaces, en dehors d'une comorbidité dépressive. La lévodopa semble avoir un effet au moins partiellement favorable [33].

Troubles du contrôle des impulsions et comportements répétitifs

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont été consacrés à des troubles du comportement, favorisés par les traitements dopaminergiques, qui ont en commun un défaut de contrôle des impulsions et/ou un caractère répétitif. Ces troubles du contrôle des impulsions (TCI) sont potentiellement graves et peuvent avoir des conséquences médicolégales. Ils ont fait l'objet en France d'une « Lettre aux professionnels de santé » de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2009 et sont inclus dans les mentions légales des agents dopaminergiques.

Sémiologie [33,34]

Les principaux TCI rapportés chez les patients atteints de maladie de Parkinson sont :

- la pratique pathologique du jeu, par exemple cartes à gratter, casino, courses de chevaux, poker en ligne, avec des conséquences financières et familiales parfois désastreuses ;
- des achats pathologiques par leur caractère impulsif, répété, non indispensable et/ou inadapté au budget du patient ;
- une hypersexualité, avec augmentation de la libido et recherche de plaisir sexuel auprès de la conjointe, parfois victime d'un véritable harcèlement, ou à travers des pratiques variées (par exemple la fréquentation de sites Internet pornographiques) pouvant prendre un caractère déviant ;
- des troubles du comportement alimentaire, sous la forme d'accès boulimiques nocturnes ou de grignotage fréquent de sucreries ;

- une addiction à la lévodopa ou plus rarement aux agonistes dopaminergiques, décrite aussi, en association à d'autres troubles du contrôle des pulsions, sous le nom de « syndrome de dérégulation dopaminergique » : les patients augmentent les doses de leur traitement, de manière anarchique, au prix de dyskinésies sévères.

D'autres troubles ont été décrits, tels que des « errances », parfois loin du domicile, sans but identifié, ou le développement d'une kleptomanie. Enfin, le *punding* désigne un comportement répétitif plutôt qu'impulsif, sous la forme de manipulations d'objets stéréotypées, sans finalité ou sans efficacité. Tel patient, par exemple, passe des heures à démonter et remonter un moteur de moto. Les TCI peuvent s'associer entre eux et s'accompagner d'un trouble de l'humeur (hypomanie ou dépression), avec insomnie. La limite entre comportements normaux et pathologiques peut être difficile à tracer. Ainsi, certains patients consacrent beaucoup de temps à une activité de loisirs, ou développent avec enthousiasme une activité créative (peinture, théâtre…), celle-ci pouvant être bien vécue par le malade et l'entourage tant qu'elle ne prend pas une dimension addictive.

Évaluation et prévalence

Des critères pour les principaux TCI, issus principalement du champ de la psychiatrie, ont servi aux études cliniques. Des questionnaires de screening ou des échelles d'évaluation plus complètes sont disponibles ou en cours de validation [31]. En pratique courante, l'essentiel est d'interroger systématiquement les patients sous traitement dopaminergique à la recherche des principaux TCI, en essayant, au moindre doute, d'avoir le point de vue du conjoint ou d'un aidant, car certains patients minimisent ou taisent leurs TCI, en particulier le jeu et les troubles du comportement sexuel. La prévalence ponctuelle des TCI est connue à travers des études transversales de patients recrutés dans des consultations spécialisées en mouvements anormaux. Une étude systématique portant sur plus de 3 000 patients nord-américains a retenu le diagnostic de jeu pathologique chez 5 %, des achats compulsifs chez 5,7 %, un comportement sexuel compulsif chez 3,5 % et des accès boulimiques (*binge-eating*) chez 4,3 % [35]. L'un de ces TCI était présent chez 13,6 % des patients, et environ 4 % en avaient au moins deux. Les études sur l'addiction à la lévodopa sont plus rares. Elle concernerait 3 à 4 % des malades. La prévalence cumulée des TCI est probablement plus élevée que ne le laissent supposer les études transversales. Il n'existe pas encore d'études de prévalence réalisées au sein de la population générale.

Facteurs associés [34–36]

Plusieurs études transversales ont permis de dégager des facteurs associés aux TCI. Ils sont de trois types. Les facteurs pharmacologiques sont représentés par un traitement par agoniste dopaminergique, surtout à fortes doses, et, dans une étude, par l'utilisation de la lévodopa. Il n'y a pas de différence de risque entre ropinirole et pramipexole, suggérant un effet de classe, au moins parmi les agonistes actuels non ergotés. Ces médicaments peuvent favoriser l'émergence d'un TCI en l'absence d'une maladie de Parkinson : des cas ont été rapportés chez des sujets traités pour un syndrome des jambes sans repos. Un autre facteur associé, lié à la maladie, est constitué par un début précoce. Enfin, il existe des facteurs liés au patient : tendance prémorbide à jouer, dépendance au tabac ou autres addictions, sexe masculin (hypersexualité). Une histoire familiale de jeu pathologique est aussi associée à un risque accru de TCI.

Physiopathologie

Les TCI sont considérés comme des comportements « hyperdopaminergiques » [31]. Ils résulteraient d'une action du traitement sur les boucles cortico-sous-corticales associatives et limbiques impliquées dans la récompense, la motivation, le contrôle des impulsions et la flexibilité cognitive. L'association des TCI à l'usage des agonistes dopaminergiques récents, non ergotés, pourrait s'expliquer par leur profil pharmacologique : leur affinité particulière pour les récepteurs D3, abondants dans le striatum ventral, une région impliquée dans les troubles addictifs [35,36].

Traitement

La prévention et le dépistage précoce des TCI sont essentiels. Ils reposent avant tout sur une infor-

mation claire et détaillée fournie au patient, et si possible à l'aidant principal, en veillant à sa traçabilité. Chez les sujets à risque (voir plus haut), le rapport bénéfice/risque d'un renforcement du traitement dopaminergique doit être pesé.

Le traitement des TCI associés à la prise d'agonistes dopaminergiques repose d'abord sur la réduction, et si nécessaire l'arrêt de l'agoniste, en rééquilibrant le traitement à l'aide de la lévodopa. Malheureusement, cette mesure n'est pas toujours efficace (le TCI peut persister) ou réalisable (le patient continue à prendre des doses excessives de traitement dopaminergique). L'intérêt des IRS dans ce contexte est discuté. L'intérêt potentiel du zonisamide, de la naltrexone ou encore de l'acamprosate doit être confirmé par des études contrôlées. Dans quelques cas d'hypersexualité, un effet bénéfique de la clozapine a été rapporté et, chez l'homme, le cyprotérone (Androcur®) a été proposé. Au cours du jeu ou d'achats pathologiques, des dépenses excessives persistantes peuvent justifier des mesures de protection financière (curatelle aggravée, signature conjointe de chèques, retrait de la Carte Bleue, interdiction de casino…). Dans la plupart des cas, une prise en charge psychiatrique associée est utile pour le traitement de comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété) et l'orientation vers des abords non pharmacologiques, tels que les thérapies cognitivocomportementales.

Troubles psychiques après chirurgie fonctionnelle

La stimulation cérébrale profonde, en règle subthalamique bilatérale, peut avoir des conséquences neuropsychiatriques [37]. Le trouble le plus fréquemment observé est une confusion postopératoire transitoire. Les complications précoces incluent aussi des hallucinations et des épisodes d'hypomanie. Dans les semaines ou mois suivant l'intervention, une dépression peut survenir dans une minorité des cas, avec pour principal facteur de risque l'existence d'antécédents de dépression sévère. Cependant, les études de l'évolution de groupes de patients opérés montrent soit une stabilité, soit une amélioration des scores moyens de dépression, celle-ci pouvant être due plus à une amélioration des items somatiques des échelles de dépression qu'à une véritable amélioration de l'humeur. Il en est de même pour les scores à des échelles d'anxiété [38]. Un taux anormalement élevé de suicides ou tentatives de suicide a été rapporté (1,35 % dans une grande étude multicentrique [39]). Si le principal facteur associé au suicide est l'existence d'une dépression postopératoire, celle-ci peut manquer, suggérant le rôle d'une augmentation de l'impulsivité. Les études consacrées à l'apathie montrent soit une stabilité, soit une augmentation des scores. L'existence préopératoire de fluctuations non motrices, dans la vie quotidienne ou au cours d'un test à la lévodopa, constitue un facteur prédictif de l'aggravation postopératoire de l'apathie [40]. L'interprétation des dépressions et de l'apathie postopératoire est difficile, car ces complications peuvent relever de plusieurs facteurs : le sevrage relatif en agents dopaminergiques, la progression de la maladie, ou encore un effet direct de la stimulation subthalamique, dont on sait qu'elle modifie l'activité de régions préfrontales et orbitofrontales du cortex [41]. Des facteurs psychologiques peuvent aussi intervenir dans les dépressions postopératoires lorsqu'il existe une déception par rapport à une attente de résultat non réaliste.

Les effets de la stimulation subthalamique sur les TCI préopératoires et sur l'impulsivité en général sont contrastés. L'addiction à la lévodopa peut être source de difficultés postopératoires, lorsque les doses du traitement dopaminergique doivent être réduites. En revanche, lorsque le TCI est associé à de fortes doses d'agonistes, la stimulation et la réduction de traitement postopératoire ont souvent un effet bénéfique, mais quelques cas de déclenchement d'un TCI ou d'augmentation de l'impulsivité après l'intervention ont aussi été rapportés. Ces données en apparence contradictoires résultent probablement d'interactions complexes entre la stimulation des noyaux subthalamiques et la réduction du traitement dopaminergique [42].

Ces complications soulignent la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients candidats à la stimulation cérébrale profonde, prenant en compte les antécédents psychiatriques, et celle de la surveillance attentive de l'état psychologique des patients dans la période postopératoire.

Bibiographie

[1] Bódi N, Kéri S, Nagy H, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality : a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. Brain 2009; 132 : 2385–95.

[2] Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality : a systematic review. Mov Disord 2006; 21 : 1066–72.

[3] Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2002; 9 (Suppl. 3) : 44–54.

[4] Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Sucidal and death ideation in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23 : 1573–9.

[5] Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease : critique and recommendations. Mov Disord 2007; 22 : 1077–92.

[6] Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23 : 183–9.

[7] Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2006; 113 : 211–20.

[8] Leentjens AFG. Depression in Parkinson's disease : conceptual issues and clinical challenges. J Geriatr Psychiatry Neurol 2004; 17 : 120–6.

[9] Bejjani B-, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. N Engl J Med 1999; 340 : 1476–80.

[10] Remy P, Doder M, Lees AJ, et al. Decrease of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system of depressed Parkinson's disease patients. Brain 2005; 128 : 1314–22.

[11] Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9 : 573–80.

[12] Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease : a review and meta-analysis. Mov Disord 2005; 9 : 1161–9.

[13] Okun MS, Fernandez HH. Will tricyclic antidepressants make a come-back for depressed Parkinson disease patients ? Neurology 2009; 72 : 868–9.

[14] Fregni F, Ono CR, Santos CM, et al. Effects of antidepressants treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in Parkinson's disease. Neurology 2006; 66 : 1629–37.

[15] Weisskopf MG, Chen H, Schwarzchild MA, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18 : 646–51.

[16] Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24 : 1333–8.

[17] Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease : critique and recommendations. Mov Disord 2008; 23 : 2015–25.

[18] Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson's disease. Arch Gen Psychiatry 2007; 64 : 1385–92.

[19] Diederich N, Fénelon G, Stebbins G, et al. Hallucinations in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 2009; 5 : 331–42.

[20] Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease : report of an NINDS, NIMH work group. Mov Disord 2007; 22 : 1061–8.

[21] Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease : critique and recommendations. Mov Disord 2008; 23 : 484–500.

[22] Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2010; 289 : 12–7.

[23] Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease. A medical hypothesis. Neurology 2000; 55 : 281–8.

[24] Fénelon G. Hallucinations and Parkinson's disease. In : Laroi F, Aleman A, éditors. Hallucinations : a guide to treatment and management. Oxford : Oxford University Press; 2010 [sous presse].

[25] Serrano-Dueňas M, Bleda MJ. Delirium in Parkinson's disease patients. A five-year follow-up study. Parkinsonism Relat Disord 2005; 11 : 387–92.

[26] Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. Eur Psychiatry 2009; 24 : 98–104.

[27] Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease : critique and recommendations. Mov Disord 2008; 23 : 2004–14.

[28] Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22 : 778–84.

[29] Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17 : 366–71.

[30] Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, et al. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24 : 2391–7.

[31] Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, et al. Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Rev Neurol (Paris) 2009; 165 : 845–56.

[32] Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. J Neurol 2006; 253 (Suppl. 7) : 54–61.

[33] Czernecki V, Pillon B, Houéto JL, et al. Motivation, reward, and Parkinson's disease : influence of dopatherapy. Neuropsychologia 2002 ; 40 : 2257–67.

[34] Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. Arch Neurol 2007 ; 64 : 1089–96.

[35] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease. A cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010 ; 67 : 589–95.

[36] Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. Mov Disord 2009 ; 24 : 1561–1570.

[37] Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation : postoperative issues. Mov Disord 2006 ; 21 (Suppl. 14) : S219–37.

[38] Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease : a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008 ; 7 : 605–14.

[39] Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Brain 2008 ; 131 : 2720–8.

[40] Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease : predictors and underlying dopaminergic denervation. Brain 2010 ; 133 : 1111–27.

[41] Le Jeune F, Péron J, Grandjean D, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative cirduits : a PET study. Eur J Med Mol Imaging 2010 [online].

[42] Robert G, Drapier D, Vérin M, et al. Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients : assessment and pathophysiology. Mov Disord 2009 ; 24 : 2316–27.

Critères diagnostiques



C. Ewenczyk, M. Vidailhet

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est fondé sur des critères purement cliniques. Il repose sur une combinaison de symptômes cardinaux (bradykinésie, rigidité et tremblement), l'exclusion d'autres causes de syndromes parkinsoniens, et une excellente réponse à la lévodopa. Bien que le diagnostic soit relativement aisé devant une forme classique, il peut être difficile de différencier une maladie de Parkinson débutante des autres syndromes parkinsoniens dégénératifs dont le point commun avec la maladie de Parkinson est une atteinte de la substance noire (perte de neurones dopaminergiques). Durant les premiers mois voire les premières années d'évolution, ces syndromes parkinsoniens rares, tels que les atrophies multisystémiques, la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence corticobasale et la démence à corps de Lewy (DCL), peuvent prendre le masque d'une maladie de Parkinson idiopathique.

Afin de pallier ces difficultés diagnostiques, la dernière décennie a vu se développer des études anatomocliniques visant à définir des critères diagnostiques cliniques à la fois sensibles et spécifiques. À l'aube des thérapeutiques potentiellement « neuroprotectrices », ou susceptibles de moduler l'évolution de la maladie, l'enjeu d'un diagnostic à la fois précoce et fiable est primordial. Les études les plus pertinentes seront évoquées au cours de ce chapitre tant pour la maladie de Parkinson que pour les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs.

Maladie de Parkinson

Concernant la maladie de Parkinson, les critères les plus utilisés sont ceux de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) [1]. Ces critères proposent un diagnostic clinique en trois étapes décrites dans le tableau 9.1. En 1992, dans une étude clinicopathologique sur 100 patients, la valeur prédictive positive de ces critères était estimée à 76 % [1]. En 2001, dans les mêmes conditions méthodologiques, la valeur prédictive positive est passée à 90 %, avec une sensibilité également de 90 %. Parmi les 10 faux positifs, 6 étaient des atrophies multisystématisées (AMS), 2 des PSP, 1 un parkinsonisme postencéphalitique probable, 1 une pathologie vasculaire diffuse [2].

Deux examens paracliniques doivent être mentionnés, bien qu'ils ne soient pas intégrés dans les critères diagnostiques de maladie de Parkinson idiopathique (voir le chapitre 11). Le DaTSCAN® est utile pour différencier une maladie de Parkinson idiopathique débutante de forme tremblante pure d'un tremblement essentiel [3]. L'échographie transcrânienne de la substance noire est un examen très prometteur pour différencier la maladie de Parkinson idiopathique des autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, même au stade initial de la maladie [4].

Atrophie multisystématisée

L'AMS est caractérisée par la combinaison variable d'un trouble dysautonomique, d'un syndrome parkinsonien peu sensible au traitement par lévodopa, d'une ataxie cérébelleuse et de symptômes pyramidaux. Des critères cliniques furent pour la première fois proposés par Quinn [5] qui classifia les formes dites de type P lorsque prédominent les symptômes parkinsoniens, et les formes C lorsque prédominent les symptômes cérébelleux. Une conférence internationale de consensus établit en 1999 [6] des critères séparant les diagnostics

Tableau 9.1
Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson selon l'UKPDSBB [1].

Étape 1 : diagnostic de syndrome parkinsonien
– Bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs) – Et au moins un critère parmi les trois suivants : • rigidité musculaire • tremblement de repos de 4 à 6 Hz • instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive
Étape 2 : critères d'exclusion de maladie de Parkinson
– Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier de la symptomatologie parkinsonienne – Antécédents de traumatismes crâniens répétés – Antécédent documenté d'encéphalite – Crises oculogyres – Traitement par neuroleptique au début des symptômes – Plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien – Rémission prolongée des symptômes parkinsoniens – Symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution – Paralysie supranucléaire de l'oculomotricité – Syndrome cérébelleux – Dysautonomie sévère et précoce – Syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques – Signe de Babinski – Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur la tomodensitométrie cérébrale – Résistance à la lévodopa malgré de fortes doses et en l'absence de malabsorption – exposition au MPTP
Étape 3 : critères évolutifs positifs pour le diagnostic de maladie de Parkinson (au moins 3 sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie)
– Début unilatéral – Tremblement de repos – Évolution progressive – Persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint – Excellente réponse à la lévodopa (70 à 100 %) – Mouvements choréiques sévères induits par la lévodopa – Sensibilité à la lévodopa supérieure ou égale à 5 ans – Évolution clinique de 10 ans ou plus

comme possible, probable ou certain. Ces critères, qui avaient une bonne valeur prédictive positive mais une faible sensibilité au stade précoce de la maladie, ont été actualisés lors de la seconde conférence de consensus en 2008 [7]. Une AMS certaine est définie par la mise en évidence d'inclusions gliales cytoplasmiques associées à une dégénérescence striatonigrique ou olivo-ponto-cérébelleuse. Une AMS probable est définie par l'apparition progressive et sporadique d'un trouble dysautonomique, associée à un syndrome parkinsonien peu répondeur au traitement par lévodopa ou à une ataxie cérébelleuse. Une AMS possible est définie par l'apparition progressive et sporadique d'un syndrome parkinsonien ou d'une ataxie cérébelleuse, en association à au moins un élément suggérant un trouble dysautonomique, et à au moins un autre critère clinique ou radiologique (tableaux 9.2 et 9.3). Ces nouveaux critères sont simples à utiliser, tiennent compte des avan-

Tableau 9.2
Consensus pour le diagnostic clinique d'atrophie multisystématisée [7].

AMS probable
Atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge > 30 ans), caractérisée par : – un trouble dysautonomique de type incontinence urinaire et dysfonction érectile (chez l'homme), ou une hypotension orthostatique avec baisse de la pression artérielle systolique de 30 mmHg ou diastolique de 15 mmHg dans les 3 minutes à l'orthostatisme, *et* – un syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa (bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale) *ou* – un syndrome cérébelleux (marche ataxique et dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux)
AMS possible
Atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge > 30 ans), caractérisée par : – un syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale) *ou* – un syndrome cérébelleux (marche ataxique et dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux) *et* – au moins un symptôme suggérant un trouble dysautonomique (urgences mictionnelles non expliquées, vidange vésicale incomplète ou fréquente, dysfonction érectile chez l'homme, ou hypotension orthostatique significative sans atteindre le niveau requis pour l'AMS probable), *et* – au moins un des critères additionnels cliniques ou radiologiques (tableau 9.3)

Tableau 9.3
Critères additionnels pour le diagnostic d'AMS possible [7].

AMS – P ou AMS-C possible
– Signe de Babinski et hyperréflexie – Stridor
AMS-P possible
– Syndrome parkinsonien rapidement progressif – Faible réponse à la lévodopa – Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des symptômes moteurs – Marche ataxique, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux – Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des symptômes moteurs – Atrophie à l'IRM des putamen, pédoncules cérébelleux, protubérance ou cervelet – Hypométabolisme des putamen, du tronc cérébral ou du cervelet en TEP-[F18]fluorodéoxyglucose
AMS-C possible
– Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité) – Atrophie putaminale, des pédoncules cérébelleux ou du tronc cérébral – Hypométabolisme putaminal en TEP-[F18] fluorodéoxyglucose – Dénervation dopaminergique nigrostriée présynaptique en TEM ou TEP

Tableau 9.4
« Drapeaux rouges » évoquant le diagnostic d'AMS et symptômes non évocateurs [7].

Les « drapeaux rouges » évocateurs d'AMS
– Dystonie orofaciale – Antécolis important – Camptocormie (sévère antéflexion du rachis) et/ou syndrome de Pisa (sévère inflexion latérale du rachis) – Contractures des mains ou des pieds – Stridor (et « soupirs inspiratoires ») – Dysphonie sévère – Dysarthrie sévère – Ronflement récent ou en aggravation – Mains ou pieds froids – Rire ou pleurs spasmodiques – Tremblement irrégulier myoclonique, postural ou d'action
Symptômes non évocateurs d'AMS
– Tremblement parkinsonien classique en « émiettement » – Neuropathie cliniquement significative – Hallucinations non induites par les médicaments – Début après l'âge de 75 ans – Histoire familiale d'ataxie ou syndrome parkinsonien – Démence (selon le DSM-IV) – Lésions de la substance blanche suggérant une sclérose en plaques

DSM-IV : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th édition.*

cées récentes dans le domaine de l'imagerie morphologique et fonctionnelle, mais n'ont pas encore été validés. Les auteurs proposent également une liste de drapeaux rouges évocateurs du diagnostic, et au contraire de symptômes non évocateurs (tableau 9.4).

Paralysie supranucléaire progressive

Les éléments clés du diagnostic de PSP sont l'instabilité posturale avec chutes précoces (dans la première année d'évolution) et une atteinte oculomotrice (saccades visuellement guidées) avec diminution de l'amplitude et de la vitesse des saccades verticales puis secondairement des saccades horizontales avec préservation des réflexes oculocéphaliques (d'où le terme de « paralysie supranucléaire »).

Les critères cliniques encore utilisés aujourd'hui ont été établis en 1996 [8]. Ces critères ont été validés à partir de PSP confirmées à l'autopsie. Ils spécifient trois degrés de certitude diagnostique développés dans le tableau 9.5. Dans les cas probables, la sensibilité est de 50 %, la spécificité de 100 % et la valeur prédictive positive de 100 %. Dans les cas possibles, la sensibilité est de 83 %, la spécificité de 93 % et la valeur prédictive positive de 83 %. Cette forme classique, associant atteinte oculomotrice et instabilité posturale et chutes, est également appelée PSP-SRO (comme Steele-Richardson-Olzewski, du nom de la publication princeps).

On distingue depuis peu des variantes cliniques de PSP, moins sévères. La plus commune de ces variantes est la PSP-P (*PSP-parkinsonism*). Sur le plan anapathologique, les dépôts de protéine anormale (ici la protéine tau) sont moins diffus que dans la PSP classique. Dans les 2 premières années d'évolution, le tableau clinique est proche de celui d'une maladie de Parkinson idiopathique, avec comme particularités une rigidité axiale au premier plan, une

Tableau 9.5
Critères diagnostiques clinique de paralysie supranucléaire progressive selon la NINDS-SPSP [8].

Critères d'inclusion obligatoires
Paralysie supranucléaire progressive possible
– Évolution progressive – Début après 40 ans – Soit paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale vers le haut ou le bas, soit ralentissement des saccades verticales associé à une instabilité posturale franche avec chutes dès la 1re année d'évolution – Absence d'éléments en faveur d'autres affections pouvant expliquer les symptômes précédents, comme ceux indiqués dans les critères d'exclusion obligatoires
Paralysie supranucléaire progressive probable
– Évolution progressive – Début après 40 ans – Paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale vers le haut ou le bas associée à une instabilité posturale franche avec chutes dès la 1re année d'évolution – Absence d'éléments en faveur d'autres affections pouvant expliquer les symptômes précédents, comme ceux indiqués dans les critères d'exclusion obligatoires
Paralysie supranucléaire progressive certaine
– PSP cliniquement possible ou probable et preuve histopathologique de paralysie supranucléaire progressive typique
Critères d'exclusion obligatoires
– Antécédent récent d'encéphalite – Phénomène du membre étranger, déficit de la sensibilité d'origine corticale, atrophie focale frontale ou temporopariétale – Hallucinations ou illusions non liées à un traitement dopaminergique – Démence corticale de type Alzheimer (amnésie sévère et aphasie ou agnosie, selon les critères NINCDS-ADRIA) – Syndrome cérébelleux franc et précoce ou dysautonomie précoce inexpliquée (hypotension marquée ou troubles urinaires) – Signes parkinsoniens sévères et asymétriques (par exemple bradykinésie) – Anomalies neuroradiologiques focales significatives (par exemple lacunes des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral, atrophie lobaire) – Maladie de Whipple confirmée par *polymerase chain reaction* (PCR)
Critères complémentaires
– Akinésie ou rigidité symétriques à prédominance proximale – Posture anormale du cou, notamment rétrocolis – Peu ou pas de réponse du syndrome parkinsonien à la lévodopa – Dysarthrie et dysphagie précoces – Troubles cognitifs précoces dont au moins deux éléments parmi les suivants : apathie, trouble de la pensée abstraite, réduction des fluences verbales, comportement d'utilisation ou d'imitation ou syndrome frontal

NINDS-SPSP : National Institute for Neurological Disorder and Stroke-Society for Progressive Supranuclear Palsy ; NINCDS-ADRIA : National Institute for Neurological and Communicative Disorder/Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

évolution rapide, une réponse faible à la lévodopa. Les chutes et les troubles cognitifs apparaissent secondairement au cours de l'évolution. Les sujets peuvent présenter un tremblement de repos et l'atteinte oculomotrice est plus tardive ou moins sévère. Dans le cadre de ces nouvelles descriptions de PSP, basées sur des études neuropathologiques, n'y a pas encore de critères diagnostiques validés sur des grands nombres de patients [9].

Dégénérescence corticobasale

À ce jour, la dégénérescence corticobasale est à la fois considérée comme une entité syndromique (voir plus bas) et comme une entité neuropathologique (dans le cadre des taupathies).

L'étude la plus intéressante concerne 10 cas de dégénérescence corticobasale comparés à 95 cas de pathologies principalement dégénératives comportant un syndrome parkinsonien [10], l'ensemble de ces cas ayant été vérifiés à l'autopsie. Les symptômes cliniques étaient comparés lors de la première et de la dernière consultation. Les meilleurs critères prédictifs à la première visite incluaient : une dystonie d'un membre, un syndrome parkinsonien asymétrique, une apraxie idéomotrice et l'absence de troubles de l'équilibre ou de la marche. Les meilleurs critères prédictifs lors de la dernière visite incluaient : des troubles de l'équilibre et de la marche à début tardif, une apraxie idéomotrice, des troubles cognitifs précoces et des myoclonies focales.

Cette description clinique correspond à ce qui est décrit comme un « syndrome » dégénérescence corticobasale du vivant du patient (le diagnostic différentiel le plus fréquent lors de l'étude neuropathologique étant la PSP, dans le cadre des taupathies). À l'autre extrémité du spectre, la dégénérescence corticobasale (anatomopathologiquement prouvée) peut prendre du vivant du patient le masque d'entités aussi diverses qu'une aphasie progressive, une démence ou des troubles du comportement associés à des troubles cognitifs, et le diagnostic clinique ne préjugera en rien, tout au long de l'évolution, du diagnostic finalement retenu postmortem.

Démence à corps de Lewy

Sur bien des points, il apparaît difficile de distinguer cliniquement une maladie de Parkinson associée à une démence au décours de l'évolution d'une DCL. Le dénominateur commun entre ces pathologies est la présence et la répartition plus ou moins importante de corps de Lewy mésencéphaliques et corticaux dans la maladie de Parkinson et dans la DCL [11].

Deux conférences de consensus internationales tenues en 1996 puis en 1999 [12,13] ont permis de définir des critères cliniques de DCL probable ou possible ayant une bonne spécificité (95 %), une sensibilité suboptimale (83 %), et une bonne valeur prédictive positive (96 %) pour la DCL probable, selon une étude prospective de 29 patients ayant une DCL confirmée sur le plan anapathologique [14]. Pour optimiser ces critères, et en vue d'harmoniser les études cliniques, la troisième conférence de consensus de 2005 [15] élargit les critères de DCL probable, ajoute des critères d'imagerie morphologique ou fonctionnelle, et établit une séquence temporelle dans l'apparition des symptômes : dans la DCL, les troubles cognitifs surviennent avant ou de façon concomitante à l'apparition des troubles moteurs. De façon arbitraire, le diagnostic de DCL est exclu si les troubles cognitifs surviennent plus de 1 an après l'apparition du syndrome parkinsonien. Les critères de consensus sont résumés dans le tableau 9.6.

Malgré l'élaboration de critères toujours plus précis, l'organisation de conférences de consensus adossées à des études neuropathologiques ou l'utilisation de tests paracliniques plus raffinés, la précision du diagnostic à la phase précoce de l'évolution reste un enjeu important à ce jour. Ceci est d'autant plus vrai au moment où l'on commence à s'intéresser aux signes précoces de la maladie, aux facteurs prédictifs de l'évolution (« biomarqueurs »), et à fonder des espoirs en des médicaments dont le rôle est de modifier favorablement l'évolution des troubles (« *disease modifying factors* »). Plus que jamais, l'approche physiopathologique est importante et l'étude des mécanismes de développement des maladies justifie pleinement la démarche anatomoclinique. Le développement de banques de cerveaux, comme celle créée en France sous l'égide de l'Inserm avec le soutien des associations de malades, est une étape indispensable et doit mobiliser l'ensemble des praticiens afin de faire progresser la pertinence diagnostique de la clinique.

Le clinicien dispose aujourd'hui d'aides paracliniques avec le développement, cette dernière décennie, des nouvelles techniques d'imagerie morphologique et fonctionnelle qui ont fait leur « entrée officielle » dans les critères diagnostiques de l'AMS et de la DCL.

Tableau 9.6
Critères de consensus pour le diagnostic clinique de démence à corps de Lewy probable et possible [13] révisés en 2005 [15].

1. *Élément principal* (nécessaire au diagnostic de démence à corps de Lewy) Déclin cognitif progressif de sévérité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles normales. Des troubles de mémoire sévères ou persistants ne surviennent pas nécessairement au stade précoce de la maladie, mais deviennent généralement évidents au cours de l'évolution. Les déficits aux tests évaluant les capacités attentionnelles, les fonctions sous-cortico-frontales et les capacités visuospatiales peuvent être particulièrement marqués.
2. *Symptômes majeurs* (deux symptômes majeurs sont suffisants au diagnostic de démence à corps de Lewy probable, un seul au diagnostic de démence à corps de Lewy possible) a. Fluctuations de l'état cognitif avec variations importantes de l'attention et de la vigilance b. Hallucinations visuelles récidivantes, typiquement bien élaborées c. Symptômes moteurs parkinsoniens spontanés
3. *Symptômes évocateurs* (une DCL probable peut être diagnostiquée en présence d'au moins un de ces symptômes, avec au moins un symptôme majeur. En l'absence de symptôme majeur, un des symptômes suivants est suffisant au diagnostic de DCL possible) a. Troubles du comportement en sommeil paradoxal b. Sensibilité marquée aux neuroleptiques c. Diminution du marquage par le transporteur de la dopamine dans les ganglions de la base, en TEM ou TEP.
4. *Symptômes additionnels* (souvent présents mais dont la spécificité n'est pas établie) a. Chutes et syncopes répétées b. Perte de conscience transitoire et inexpliquée c. Troubles dysautonomiques sévères (tels que hypotension orthostatique, incontinence urinaire) d. Hallucinations dans d'autres modalités que visuelles e. Délires systématisés f. Dépression g. Préservation relative des structures temporales internes au scanner ou en IRM h. Hypoperfusion généralisée en TEM ou TEP avec réduction de l'activité des régions occipitales i. Faible marquage à la scintigraphie myocardique au MIBG ([I-123] méta-iodo-benzyl-guanidine) j. Ondes lentes prédominantes à l'électroencéphalogramme (avec activités lentes temporales transitoires)
5. Le diagnostic de démence à corps de Lewy est *moins vraisemblable* en présence : a. d'une pathologie vasculaire cérébrale mise en évidence par un déficit neurologique focal ou par les données d'imagerie cérébrale b. d'une maladie somatique ou neurologique pouvant rendre compte d'une partie ou de la totalité du tableau clinique c. du fait que le syndrome parkinsonien apparaît alors que la démence est déjà sévère
6. Séquence temporelle des symptômes Une DCL doit être diagnostiquée lorsque la démence survient avant ou de façon concomitante aux symptômes parkinsoniens (si ceux-ci sont présents). La démence liée à la maladie de Parkinson (PDD ou *Parkinson disease dementia*) décrit la démence qui survient dans un contexte de maladie de Parkinson bien établie. On choisit le terme le mieux adapté à la situation clinique, l'appellation « maladie à corps de Lewy » étant parfois utile. Dans le cadre de la recherche, si la distinction entre DCL et PDD doit être claire, on recommande d'utiliser « la règle des 1 an » (dans la DCL, les troubles cognitifs surviennent au plus tard 1 an après l'apparition des symptômes parkinsoniens). L'utilisation d'un délai différent serait un facteur confondant entre les différentes études. Si la distinction entre DCL et PDD n'est pas nécessaire, les deux phénotypes peuvent être considérés collectivement sous le terme de « maladie à corps de Lewy » ou « α-synucléinopathie ».

Bibliographie

[1] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ; 55 : 181–4.

[2] Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001 ; 57 : 1497–9.

[3] Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]-FP-CIT SPECT imaging : the [^{123}I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 503–10.

[4] Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease : a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 (5) : 417–24.

[5] Quinn N. Multiple system atrophy : the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; (Suppl.) : 79–89.

[6] Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999 ; 163 : 94–8.

[7] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008 ; 71 (9) : 670–6.

[8] Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) : report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996 ; 47 : 1–9.

[9] Williams DR, De Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy : Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 2005 ; 128 : 1247–58.

[10] Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration : a clinicopathologic study. Neurology 1997 ; 48 : 119–25.

[11] Iseki E. Dementia with Lewy bodies : reclassification of pathological subtypes and boundary with Parkinson's disease or Alzheimer's disease. Neuropathology 2004 ; 24 : 72–8.

[12] McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996 ; 47 : 1113–24.

[13] McKeith IG, Perry EK, Perry RH, et al. Report of the Second Dementia with Lewy Body International Workshop : diagnosis and treatment. Neurology 1999 ; 53 : 902–5.

[14] McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 2000 ; 54 (5) : 1050–8.

[15] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2005 ; 65 : 1863–72.

Échelles et questionnaires d'évaluation

Chapitre 10

P. Krystkowiak

De nombreux questionnaires et échelles sont à la disposition des cliniciens pour suivre leurs patients atteints de la maladie de Parkinson aussi bien en routine que dans un but de recherche. Dans la plupart des cas, il s'agit d'échelles purement cliniques et nous avons fait abstraction dans ce chapitre de celles faisant appel à des moyens d'évaluation autres que la seule clinique. En effet, les échelles doivent pouvoir être utilisées en pratique quotidienne, indépendamment de tout moyen technique qui ne serait pas forcément accessible. Les échelles que nous décrirons couvrent presque tous les secteurs concernés par la maladie de Parkinson. Il s'agit ainsi d'échelles évaluant le syndrome parkinsonien (« échelles analytiques »), multidimensionnelles ou qui évaluent également les activités de la vie quotidienne et les dyskinésies induites par la lévodopa (DIL). Par souci de concision, nous avons fait abstraction des échelles évaluant plus particulièrement tel ou tel symptôme moteur (par exemple la dysarthrie ou les troubles de la marche) ainsi que des échelles évaluant les troubles cognitifs et les troubles psychocomportementaux, qui seront traitées dans d'autres chapitres de cet ouvrage. Ainsi, seules les échelles les plus pertinentes au sens de l'auteur (notamment les échelles spécifiques de la maladie de Parkinson) et les plus couramment utilisées seront décrites de façon détaillée.

Évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie est de plus en plus prise en compte dans la maladie de Parkinson. Elle est considérée comme la mesure réelle par le patient de l'impact *fonctionnel* de sa maladie. On distingue deux types de questionnaire : les *génériques* et les *spécifiques*. Les premiers peuvent être utilisés dans toutes les pathologies (du moins sont-ils créés pour n'importe quel individu, patient ou non), les seconds étant conçus pour une pathologie particulière [1].

Quatre échelles spécifiques de la maladie de Parkinson ont été validées : le PDQ (Parkinson's Disease Questionnaire) 39 [2], le PDQUALIF (Parkinson's Disease Quality of Life) [3], le PDQL 37 (Parkinson's Disease Quality of Life 37) [4], l'Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease (ISAPD) [5] et le Parkinson's Impact Scale (PIMS) [6]. En France, parmi ces outils spécifiques, seul le PDQ 39 a été validé [7] et reste largement utilisé.

Dans d'autres pathologies chroniques, les questionnaires sur les soins personnels et sur les activités domestiques sont considérés comme fiables, mais dans la maladie de Parkinson, les tendances dépressives, de même que d'éventuelles perturbations cognitives, semblent représenter un biais. Il existe toutefois une excellente corrélation entre appréciation de l'état fonctionnel par le patient, par les proches ou par le médecin [8]. Si les troubles cognitifs interfèrent par une légère sous-estimation, les troubles dépressifs n'ont qu'un impact minime. Les parkinsoniens peuvent donner des jugements adéquats sur leur handicap.

Nous détaillerons essentiellement les échelles validées en français et/ou les plus couramment utilisées tant en routine que lors d'activités de recherche : le PDQ 39 (et le PDQ 8) ainsi que la classique échelle générique qu'est la Short Form Health Survey (SF 36) [9]. L'échelle de Schwab et England [10] sera quant à elle traitée dans le paragraphe sur l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Échelle SF 36

La SF 36 [9] est une échelle de qualité de vie non spécifique de la maladie de Parkinson. Ce questionnaire a néanmoins été évalué chez les parkinsoniens dans plusieurs études. Il a été ainsi montré une forte corrélation avec l'échelle de Hoehn et Yahr [11,12].

Elle contient 36 items couvrant huit dimensions : limitation des activités physiques à cause de problèmes de santé, limitation des activités sociales en raison de problèmes physiques ou émotionnels, limitation dans les activités usuelles en raison de problèmes de santé physique, douleur physique, santé mentale en général, limitation dans les activités usuelles en raison de problèmes émotionnels, vitalité (énergie et fatigue), perception globale de la santé. Elle est divisée en 11 parties, certaines d'entre elles correspondant en fait à 1 item coté de 0 (normal) à 5 (perturbation maximale) [parties nº 1, 2, 6, 7, 8 et 10]. Les autres parties comportent plusieurs items (3 à 10) qui font l'objet d'une cotation en un nombre de points variable (2 à 6). Cette échelle a été conçue pour être appliquée par le patient lui-même (autoquestionnaire) ou par un examinateur qui interroge le patient de visu ou par téléphone. La plupart des items portent sur les 4 semaines précédant la passation.

La SF 36 se montre sensible au changement d'état induit par un traitement [13,14]. Son emploi est donc intéressant chez les parkinsoniens. Le grand nombre d'items relatifs à l'impact de la maladie sur le travail en diminue l'intérêt chez le sujet âgé. La SF 36, échelle *générique*, peut avantageusement être complétée par la PDQ 39, échelle *spécifique* [15].

Elle est actuellement souvent et surtout utilisée dans les essais thérapeutiques, mais sa rapidité et sa facilité de passation font qu'elle pourrait être dans l'avenir un bon outil dans le suivi habituel des parkinsoniens, aussi bien en milieu libéral qu'en milieu hospitalier.

Échelles PDQ 39 et PDQ 8

Le PDQ 39 [2] est une échelle spécifique de la maladie de Parkinson comportant 39 items qui permettent une mesure de la qualité de vie d'un point de vue moteur mais également psychologique. Le PDQ 8 en est la version abrégée.

Les 39 questions (items) concernent le mois précédant la passation et peuvent être regroupées en 8 dimensions : mobilité (MOB : 10 items), activités de la vie quotidienne (AVQ : 6 items), bien-être affectif (BEA : 6 items), gêne psychologique (GP : 4 items), soutien social (SS : 3 items), troubles cognitifs (TC : 4 items), communication (COM : 3 items), inconfort physique (IP : 3 items). Cette échelle a été conçue pour être appliquée par le patient lui-même (autoquestionnaire). Chaque item est coté de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale).

Puis, pour chaque dimension, on divise la somme des scores de chaque item par 4 (score *maximum* par item) multiplié par le nombre d'items dans la dimension. On multiplie alors le tout par 100 et on obtient un score allant de 0 (normal) à 100 (perturbation maximale). Cette échelle permet également le calcul d'un score global de qualité de vie, le PDQ 39 Summary Index ou PDQ 39 SI.

Cette échelle est simple et assez rapide à appliquer (moins que la SF 36), et elle est fiable et validée [16]. La cohérence avec l'UPDRS et le stade de Hoehn et Yahr est par ailleurs élevée. Elle est spécifique de la maladie (contrairement à la SF 36) et sensible au changement, surtout pour les dimensions de mobilité et d'activités de la vie quotidienne sur une période de 4 mois [15,16].

Elle a l'avantage de prendre en compte le point de vue du patient dans sa globalité physique et mentale, et pas seulement le point de vue du thérapeute, qui peut avoir des difficultés à évaluer le retentissement de la maladie sur l'ensemble des activités courantes.

La consistance interne (homogénéité) de l'échelle PDQ 39 a été étudiée : le coefficient α de Cronbach est satisfaisant hormis pour la dimension sociale (coefficient à 0,66) [2]. Des résultats similaires ont été trouvés lors de la validation de sa traduction en français [7]. L'examen de la fiabilité test-retest donne aussi de bons résultats : tous les coefficients sont supérieurs à 0,80 (sauf pour la dimension sociale) [2].

Cette échelle présente quelques inconvénients : elle est peu sensible au stade initial de la maladie ; elle peut nécessiter l'aide du conjoint pour certains items, les problèmes sexuels ne sont pas abordés ; elle ne tient pas compte de l'âge ni du sexe. Compte tenu de la spécificité du PDQ 39, une échelle générique de type SF 36 peut être

nécessaire afin de comparer l'état de santé du parkinsonien à celui de la population générale.

Par ailleurs, l'utilisation d'échelles de qualité de vie n'est pas entrée en routine dans la prise en charge quotidienne du patient. Il s'agit essentiellement d'un instrument de recherche clinique et thérapeutique. Le fait qu'elles prennent en compte tous les domaines affectés par la maladie de Parkinson devrait rendre leur usage de plus en plus fréquent.

Dans cette optique, afin de raccourcir le temps de passation, une forme abrégée du PDQ 39, en l'occurrence le PDQ 8, a été validée comme ayant les mêmes performances que l'échelle à 39 items [17]. Elle n'a cependant pas été validée en français. L'intérêt réel de ces échelles pour la prise en charge quotidienne des patients n'est pas encore connu ; on peut supposer que les formes « abrégées » faciliteront leur utilisation.

Le PDQ 8 comprend huit items, chacun étant le plus représentatif des huit domaines explorés par le PDQ 39 [17]. Un score (le PDQ 8 SI) peut être calculé en sommant les scores obtenus aux huit questions. Ce score est bien corrélé au PDQ 39 SI. Cette échelle pourrait être un outil facile d'emploi en entretien clinique.

Évaluation multidimensionnelle

Actuellement, elle fait presque exclusivement appel à l'échelle UPDRS, qui sera la seule à être détaillée dans ce chapitre. Nous mentionnerons brièvement sa version actualisée, la MDS (Movement Disorders Society) UPDRS, qui vient d'être validée mais qui reste d'utilisation très restreinte.

Échelle UPDRS

Les anciennes échelles analytiques (résultant de l'examen clinique du patient) telles que l'échelle du King's College Hospital sont de moins en moins utilisées, au profit de l'UPDRS version 3.0 [18] qui est le résultat d'un consensus. Cette échelle est le fruit de plusieurs années de travail à la recherche d'une échelle unique, commune, qui puisse rendre compte de l'ensemble des situations cliniques observables, y compris celles induites par les traitements médicamenteux (concept d'échelle *multidimensionnelle*).

Historique

Au début des années 1980, devant la multiplication des outils de quantification disponibles, plusieurs auteurs proposent d'évaluer la performance des principales échelles, principalement analytiques. Ils soulignent la grande difficulté et le caractère hasardeux de toute comparaison des résultats issus de centres utilisant des échelles d'évaluation différentes et la nécessité d'une bonne connaissance de l'utilisation de chaque échelle par les cliniciens, passant par un entraînement. Ils insistent aussi sur l'évaluation partielle donnée par chaque échelle et sur leur complémentarité possible. Ils recommandent finalement de développer un nouvel outil dérivé des précédents et prenant en compte les principaux signes de la maladie, en insistant sur les symptômes modifiés par les traitements antiparkinsoniens. C'est dans ce contexte qu'un atelier de travail regroupant les principaux spécialistes mondiaux de la maladie de Parkinson aboutit dans un premier temps à l'Unified Rating Scale for Parkinsonism (URSP) version 2.0 (1985), puis à la description de l'UPDRS version 3.0 en 1987 [18].

Structure générale et domaine d'utilisation

L'UPDRS sert de mesure pour quantifier la progression de la maladie et l'efficacité du traitement. Son emploi est largement diffusé dans la pratique courante en consultation et en hospitalisation. De plus, elle permet de comparer les résultats d'études menées par des équipes différentes avec un intérêt particulier dans l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques.

L'UPDRS est simple d'emploi. Elle est composite et est en réalité organisée en six sections utilisables séparément. La réponse à tous les items de l'échelle demande théoriquement 15 à 25 minutes selon l'état clinique d'un patient ambulatoire ou hospitalisé, et l'entraînement de l'observateur :

- section I : état mental, comportemental et thymique (4 items) ;
- section II : activités de la vie quotidienne (13 items) ;
- section III, analytique : examen moteur (14 items) ;
- section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items ; 3 parties : fluctuations motrices, dyskinésies, autres complications) ;

- section V : stade de Hoehn et Yahr;
- section VI : échelle d'activités de la vie quotidienne de Schwab et England.

Les items des parties I, II et III sont cotés en 5 points : de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Pour la partie IV, la cotation s'effectue de 0 à 4 ou de 0 à 1 selon les items. Bien que l'évaluation dure assez longtemps, l'échelle peut parfois être utilisée partiellement : par exemple, un patient en « lune de miel » n'est pas concerné par la partie IV. Au contraire, si cette dernière est utilisée, un carnet de surveillance journalier peut en plus être remis au patient qui notera son état clinique d'heure en heure pendant plusieurs jours. Cela sera ainsi particulièrement utile pour le suivi du patient, notamment pour l'adaptation du traitement médicamenteux.

Excepté pour les sections I et IV, l'échelle permet une cotation en période *off* (période de moins bonne mobilité voire de blocage) et en période *on* (période de mobilité optimale, éventuellement avec des dyskinésies). Elle s'adapte aussi bien aux malades en début d'évolution qu'à ceux présentant un handicap sévère.

Métrologie

Après la description de l'UPDRS, dans le même article, Fahn et al. ont publié une première étude de validation de l'échelle [18]. L'échelle de Schwab et England a été considérée comme la section la plus performante sur le plan métrologique (validité et fiabilité), suivie par la section III, la section IV, la section II, l'échelle de Hoehn et Yahr et la section I.

En 1994, Martinez-Martin et al. [19] ont présenté une étude sur la structure et la validité de l'UPDRS, concluant à une excellente fiabilité avec une très forte homogénéité (coefficient α de Cronbach à 0,96). Ils ont cependant fait remarquer le nombre important d'items figurant dans l'échelle et le caractère redondant de certains, augmentant « artificiellement » le coefficient de Cronbach. Les items évaluant la dépression (item 3), la motivation et l'initiative (item 4) et les tremblements (items 16, 20, 21) étaient les moins concordants. La variabilité interobservateurs était faible, probablement liée à la définition précise de chaque degré de cotation pour chaque item. Les auteurs ont souligné l'utilisation possible de l'UPDRS par des médecins non neurologues sous réserve d'instructions claires et d'un entraînement préliminaire.

Pour Richards et al. [20], qui ont également validé l'échelle, cette fidélité entre notateurs de l'UPDRS est acceptable, sauf pour les items concernant la dysarthrie et l'amimie.

Des résultats très comparables ont été obtenus par d'autres études montrant une bonne consistance interne (homogénéité de cotation) de la section motrice en phase *on* ou *off*, avec des coefficients α de Cronbach oscillant entre 0,90 et 0,95 [20-23]. De même, les études de Stebbins et al. [21,22] ont retrouvé une bonne corrélation de six domaines cliniques distincts explorés par la section III, avec les stades de Hoehn et Yahr et de Schwab et England. Il a également été montré une bonne fiabilité du recueil des activités de la vie quotidienne à partir de l'interrogatoire du patient.

Cependant, la faible sensibilité de l'UPDRS pour certains items de la partie II et sa redondance pour certains items de la partie III (par exemple les items « posture », « tremblement d'action », « mouvements alternatifs rapides ») et les difficultés rencontrées pour appliquer cette échelle de façon pragmatique ont conduit certains auteurs à en proposer une version simplifiée [23,24]. C'est le cas de Van Hilten et al. [23], qui ont proposé une réduction des parties II et III en passant respectivement de 13 et 14 items à 8 items chacune, sans perte de validité ni de fiabilité de l'échelle. Dans leur conclusion, les auteurs insistaient sur le gain de temps représenté par la version abrégée de l'UPDRS et sur l'amélioration de l'acceptabilité de la procédure par les patients et par les observateurs. Leur proposition est en pratique peu, voire pas du tout appliquée. Rabey et al. [24] ont également proposé une version modifiée de l'UPDRS : la Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES), développée à partir d'une étude multicentrique européenne. Il s'agit d'une échelle comportant 6 parties : examen moteur (partie I : 8 items), complications du traitement (partie II : 8 items), état mental (partie III : 3 items), activités de la vie quotidienne (partie IV : 8 items), stade de Hoehn et Yahr (partie V) ainsi qu'un score global de fluctuations motrices (partie VI). Chaque item est coté de 0 (normal) à 3 (perturbation maximale) au lieu d'une échelle en 5 points pour l'UPDRS. Soulignons cependant que les échelles en 5 points sont statistiquement plus discriminatives. La

fiabilité interexaminateurs semble toutefois comparable entre la SPES et l'UPDRS, et elle serait plus facile à appliquer et plus rapide à remplir. Elle reste cependant très peu utilisée.

Limites

Certains items sont redondants entre les activités de la vie quotidienne et la section motrice. Des formules « abrégées » (voir plus haut) ont été proposées, mais ne sont en fait que peu utilisées. La traduction française de l'UPDRS n'a jamais été validée.

Une évaluation performante par l'UPDRS (incluant une durée de passation réduite) nécessite un entraînement, éventuellement par l'intermédiaire d'une vidéocassette. Il paraît évident qu'un non-neurologue ne peut l'utiliser immédiatement de manière optimale.

UPDRS I : état mental, comportemental et thymique

Domaine d'utilisation

L'UPDRS I est bien sûr intégrée dans l'UPDRS « globale ». Elle évalue spécifiquement l'état mental, comportemental et thymique du parkinsonien.

Description et modalités de passation

Elle comporte quatre items cotés de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) et résulte de l'interrogatoire du patient. Sa passation est très brève, de l'ordre de 2 à 5 minutes.

Commentaires

La dimension état mental, comportemental et thymique est appréhendée de manière grossière dans l'UPDRS I, avec des items « faibles » en termes de variabilité et de consistance interne. Il est évident qu'une anomalie dans une de ces dimensions nécessite une approche clinique plus structurée et éventuellement une évaluation par d'autres échelles, en particulier concernant les troubles cognitifs, la démence et la dépression (voir les chapitres 7 et 8).

Ainsi, l'item 1, « affaiblissement intellectuel », ici synonyme de déficit mnésique, ne tient pas compte de l'ensemble des troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. L'item 2, « trouble de la pensée », est synonyme d'hallucinations et délire, avec les symptômes plus discrets (et souvent annonciateurs) que sont les rêves éveillés et les illusions. Ces troubles peuvent être liés à la maladie sous-jacente (en cas de démence notamment) ou plus souvent aux thérapeutiques. Cet item pourrait tenir compte des troubles du sommeil (réveils fréquents, cauchemars, myoclonies nocturnes, somnolence diurne) qui sont souvent les signes précurseurs des hallucinations. L'item 3, « dépression », n'est ici qu'entrevu, et devra être développé avec des échelles spécifiques. L'item 4, « motivation/initiative », a pour intérêt d'être une image du syndrome sous-cortico-frontal, mais comporte des éléments de l'item 1 (lenteur d'idéation, altération de la pensée abstraite) et de l'item 3 (dépression).

UPDRS II : activités de la vie quotidienne

Domaine d'utilisation

L'UPDRS II est intégrée dans l'UPDRS « globale ». Elle évalue spécifiquement les activités de la vie quotidienne du parkinsonien.

Description et modalités de passation

Elle comporte 13 items cotés de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) et résulte de l'interrogatoire du patient et du soignant. Elle peut être complétée en *off* ou en *on* en se repérant par exemple à l'état du malade le matin avant la première prise quotidienne de lévodopa et/ou d'agoniste dopaminergique (état *off*) et dans les heures qui la suivent (état *on*). L'UPDRS II reflète donc le bénéfice thérapeutique tel qu'il est jugé par le patient et son entourage. Sa passation est brève, de l'ordre de 5 à 10 minutes.

Commentaires

C'est une échelle ubiquitaire, utilisée dans 70 % des essais cliniques publiés. Si les fonctions intellectuelles sont normales, elle peut être utilisée comme un autoquestionnaire, ce qui représente un gain de temps non négligeable pour le praticien. Elle est très sensible au changement. L'UPDRS II est proche d'une échelle de handicap moteur. Bien que donnant une excellente idée du handicap, elle comporte

des items « physiques » redondants avec la section motrice (tremblement, marche). Par ailleurs, elle aborde les activités de la vie quotidienne et le handicap de manière globale mais non la qualité de vie, qui nécessite une approche à part si cette dimension est souhaitée dans le cadre par exemple de la recherche (voir plus haut le paragraphe « Évaluation de la qualité de vie »). Elle ne tient par ailleurs pas compte des comorbidités fréquentes chez ces personnes âgées. Certains items peuvent induire un biais culturel : boutonnage, manipulation des couverts. Certains items font défaut, par exemple les problèmes urinaires et sexuels.

UPDRS III : examen moteur

Domaine d'utilisation

La section III de l'échelle UPDRS (UPDRS III ou UPDRS moteur) est la plus adaptée à l'évaluation analytique de la motricité dans la maladie de Parkinson. Dès son avènement, elle a d'ailleurs rapidement détrôné les autres échelles analytiques. Il s'agit d'une échelle spécifique de cette maladie. L'UPDRS III sert surtout de mesure pour quantifier la progression de la maladie, la cotation en stades de Hoehn et Yahr n'étant pas assez précise. Son emploi est largement diffusé dans la pratique courante en consultation et en hospitalisation. De plus, elle permet de comparer les résultats d'études menées par des équipes différentes avec un intérêt particulier dans l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques.

Cette échelle est également adaptée à l'évaluation de la dopasensibilité au moyen de tests pharmacologiques (test aigu à la lévodopa ou à l'apomorphine) avec une évaluation « au plus mal », après la période de sevrage médicamenteux (« *worst-off* ») et au *maximum* de l'effet thérapeutique (« *best-on* »). On considère de manière empirique qu'une amélioration de plus de 30 % de l'UPDRS III est cliniquement significative. Elle permet ainsi d'adapter le traitement.

Plusieurs situations peuvent se présenter.

- Le malade a une maladie de Parkinson débutante : l'UPDRS III permet d'évaluer l'état initial du malade. L'échelle sera ensuite évaluée régulièrement au fil des mois et des années qui suivront pour mesurer l'évolution des symptômes et adapter le traitement.
- Le malade présente un syndrome parkinsonien qui pose le problème de son étiologie : bien que la dopasensibilité soit un critère diagnostique essentiel de la maladie de Parkinson, il ne faut pas se fonder sur l'existence de l'efficacité d'une seule prise de lévodopa (test aigu à la lévodopa), qui n'a de sens que pour les malades parkinsoniens au stade de fluctuations. Il est en effet admis que ce test *aigu* comporte environ 30 % de faux négatifs. Il pourrait par ailleurs favoriser l'induction de dyskinésies en raison du phénomène de *priming*. Chez un patient de novo, il faut donc apprécier le score UPDRS III après plusieurs jours voire semaines de traitement dopaminergique (lévodopa ou agoniste dopaminergique) à des doses progressivement croissantes et le comparer au score sans traitement.
- Le malade traité au long cours par la lévodopa : il présente tôt ou tard des fluctuations motrices et des dyskinésies, qui posent des problèmes d'adaptation thérapeutique. L'UPDRS III prend ici toute sa valeur au cours du test aigu à la lévodopa. Il permet de connaître l'état basal du malade, sa réactivité à la lévodopa, en calculant le pourcentage d'amélioration à l'acmé de l'action d'une dose supraliminale de lévodopa donnée le matin à jeun. Une alternative est représentée par le test à l'apomorphine. Il permet aussi de connaître le délai d'action et la durée d'action de cette dose, enfin il aide à connaître les différents types de dyskinésies (diphasiques ou de début et fin de dose ; monophasiques ou de milieu de dose).

Description et modalités de passation

L'UPDRS III comporte 14 items cotés en 5 points : de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le concept d'évaluation « analytique » signifie que la cotation repose sur l'examen clinique. La cotation peut être effectuée en période *off* (période de moins bonne mobilité voire de blocage) et en période *on* (période de mobilité optimale, éventuellement avec des dyskinésies). La motricité axiale aussi bien que la motricité segmentaire sont évaluées. Les signes cardinaux que sont le tremblement, l'akinésie, la rigidité mais également les troubles de la marche sont tous explorés par cette échelle.

La rigidité doit être recherchée par la mobilisation passive des articulations distales (poignets, chevilles). Lorsque cette rigidité est très modérée ou absente, on doit la sensibiliser grâce à la manœuvre de Froment. L'akinésie des membres supérieurs est mesurée soit sur un côté puis l'autre (« tapotement des doigts » ; « ouverture-fermeture des mains »), soit de façon simultanée sur les deux côtés en même temps (« marionnettes »), le but étant de mesurer l'akinésie sur les gestes bimanuels. L'akinésie aux membres inférieurs est en revanche mesurée à la racine des membres. Pour tous les items d'akinésie segmentaire, il est indispensable de dire au patient qu'il doit *d'abord* essayer de réaliser correctement le mouvement demandé *puis*, s'il en est capable, d'accélérer (c'est le « *wide and fast* » des Anglo-Saxons). L'item du « lever de chaise » doit réellement faire intervenir une chaise dont l'assise est rigide, à 45 cm du sol, et non pas un fauteuil dont l'assise beaucoup plus molle risquerait de fausser la cotation. L'item « stabilité posturale » doit faire intervenir un tirage appuyé vers l'arrière mais celui-ci doit impérativement être bref. Dans le cas contraire, on ne fait que tirer le patient vers l'arrière et par conséquent, cela ne teste plus les réflexes posturaux. Ce test prend toute sa valeur en cas de chute puisque le patient est prévenu qu'il va être soumis à une poussée brusque vers l'arrière et qu'il peut donc se préparer à cette instabilité.

La passation peut se faire en 5 à 10 minutes selon l'état clinique du patient et l'entraînement de l'observateur.

Commentaires

Sur le plan métrologique, l'UPDRS III est parfaitement connue et validée et peut être considérée comme *universelle*. Elle peut être utilisée par des médecins non neurologues sous réserve d'instructions claires et d'un entraînement préliminaire. Cependant, la fiabilité de la cotation peut être améliorée par l'expérience acquise (effet de l'entraînement). Il a ainsi été démontré que la performance est meilleure chez les neurologues ayant l'habitude de cette échelle et des essais thérapeutiques dans la maladie de Parkinson [25]. Des vidéocassettes d'éducation (par exemple celle éditée par la MDS) [26] ou des cédéroms de formation (par exemple celui édité par le laboratoire Euthérapie) permettent d'améliorer et d'harmoniser les performances par exemple dans le cadre d'un essai thérapeutique. L'UPDRS III peut être remplie parallèlement à l'examen clinique conventionnel, car elle suit assez bien la procédure classique de l'évaluation motrice. L'évaluation par un neurologue entraîné n'allonge donc pas de manière inhabituelle une consultation considérée comme normale si l'UPDRS est limitée à la cotation de cette section III.

Cependant, l'UPDRS III comporte quelques inconvénients : par exemple, elle ne peut pas être répétée à des intervalles très brefs (< 15 min) lorsqu'un test pharmacologique utilise par exemple des drogues de cinétique très courte. Ainsi que nous l'avons souligné plus haut, elle est cependant adaptée à l'évaluation de la dopasensibilité au moyen de tests pharmacologiques (test à la lévodopa ou apomorphine) chez un patient fluctuant. L'emploi d'épreuves chronométrées, comme celles proposées dans les protocoles CAPIT (Core Assessment Program for Intracerebral transplantation) ou CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation-Parkinson's Disease) permet d'associer une évaluation plus objective ou plus répétée. Les niveaux extrêmes de cotation de l'UPDRS sont difficiles à coter, surtout concernant la différence entre la normalité (0) et l'atteinte légère (1). L'échelle est de manière générale moins adaptée à une maladie très légère, débutante, comportant peu de signes cliniques.

Certains items sont de cotation délicate comme l'amimie faciale, la parole, le tremblement d'action, la bradykinésie corporelle totale voire la marche. Il a ainsi déjà été souligné que la fiabilité intercotateurs est « acceptable », excepté pour les items « dysarthrie » et « expression faciale » [20]. Concernant l'akinésie, celle-ci comprend différentes composantes, à savoir l'akinésie vraie (défaut d'initiation du mouvement), la bradykinésie (lenteur d'exécution du mouvement) et l'hypokinésie (diminution d'amplitude du mouvement) : elle est le meilleur reflet de la dénervation dopaminergique et elle tient fort justement une grande place dans la section III de l'UPDRS. Cependant, l'item « bradykinésie » est difficile à évaluer et demande de l'expérience, car sa définition est très subjective. De plus, il ne distingue pas la partie haute de la partie basse du corps. Les mouvements répétitifs des membres peuvent être parasités par un tremblement ample ou des dyskinésies, d'où une surévaluation de l'akinésie. L'item « marche »

est également coté de façon trop globale alors que sa sémiologie est très complexe, faisant intervenir de nombreux facteurs comme la vitesse, la longueur et la symétrie du pas, la cadence, les enrayages cinétiques, la festination, la décomposition du demi-tour.

UPDRS IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'interrogatoire

Domaine d'utilisation

La section IV de l'échelle UPDRS évalue les complications du traitement antiparkinsonien. Elle comporte 11 items et elle est divisée en trois sous-sections : « dyskinésies », « fluctuations » et « autres complications ».

Elle est spécifique de la maladie de Parkinson et n'est donc en pratique utilisée que dans cette affection, tout particulièrement au stade des fluctuations. Actuellement, elle reste surtout utilisée dans le domaine de la recherche clinique et thérapeutique. Cependant, compte tenu de sa facilité et de sa rapidité de passation, elle pourrait et devrait être plus largement employée en pratique courante. Elle serait ainsi très utile à l'équilibration thérapeutique des malades présentant des fluctuations motrices et des mouvements involontaires.

Description et modalités de passation

L'UPDRS IV est une échelle purement subjective car résultant uniquement de l'interrogatoire du patient sur la situation clinique observée la semaine précédente. La cotation s'effectue de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) ou de 0 à 1 selon les items.

La première sous-section concerne les dyskinésies de la semaine précédant l'examen : ces items évaluent leur durée, l'importance du handicap qu'elles génèrent, les douleurs qu'elles occasionnent, et la présence ou non d'une dystonie du petit matin.

La deuxième sous-section concerne les fluctuations motrices (à noter que dans la version originale de l'UPDRS, le terme désormais obsolète de « fluctuations cliniques » est utilisé) : ces items évaluent la durée, le caractère prévisible ou imprévisible des fluctuations motrices tout au long du nycthémère, leur brutalité d'apparition (présence d'effets « *on-off* »).

La troisième sous-section concerne les complications classiques des traitements dopaminergiques : complications digestives, troubles du sommeil et hypotension orthostatique.

Commentaires

L'UPDRS IV est une échelle facile et rapide à remplir. Cependant, son inconvénient principal réside dans le fait que les informations fournies par le patient ne sont pas validées par l'examinateur (échelle subjective). Pour que cet outil soit utile et fiable, il faut éduquer le patient et tomber d'accord sur la définition d'un état *on* (au mieux), de dyskinésies, et d'un état *off* (au plus mal). Il faut prendre garde en particulier que le patient ne confonde pas tremblements et dyskinésies. Enfin, le faible nombre d'items ne permet d'évaluer que grossièrement les complications du traitement. Ainsi, l'évaluation des fluctuations motrices est simplifiée, ne distinguant que deux grands groupes de fluctuations : les fluctuations prévisibles et les fluctuations imprévisibles ; le type de description des fluctuations prévisibles est l'akinésie de fin de dose, terme correspondant au « *wearing off* » des Anglo-Saxons ; le type de description des fluctuations imprévisibles est l'akinésie paradoxale. Ainsi, l'UPDRS IV peut être complétée par un carnet de surveillance journalier qui sera remis au patient et où doivent figurer au *minimum*, de manière horaire (au mieux toutes les demi-heures, bien que cela soit difficilement réalisable), l'état *on* avec ou sans dyskinésies, l'état *off* et les périodes de sommeil. Dans notre expérience, la cotation d'un état intermédiaire est une source de perte d'information, car trop utilisé par le patient. Celui-ci y notera son état clinique d'heure en heure pendant plusieurs jours avant la consultation. Cela sera ainsi particulièrement utile pour optimiser l'adaptation du traitement médicamenteux.

UPDRS V : échelle de Hoehn et Yahr

Historique

L'échelle d'évaluation la plus utilisée est l'échelle de Hoehn et Yahr [27], dont le but princeps était d'étudier l'histoire naturelle de la maladie. Elle a

par la suite été incorporée dans l'échelle UPDRS dont elle constitue la section V.

Domaine d'utilisation

Son objectif est de déterminer le stade évolutif de la maladie.

Description et modalités de passation

Il s'agit d'une échelle globale qui comprend cinq stades de handicap allant de 0 (normal) à 5 (patient grabataire). Elle met l'accent sur deux critères essentiels de la maladie de Parkinson : un critère diagnostique – l'unilatéralité – et un critère évolutif – l'apparition de l'instabilité posturale. Elle est établie à l'examen clinique, qui permet de répondre avec certitude à la question portant sur l'instabilité posturale.

Commentaires

Elle permet une évaluation globale, peu sensible, ne pouvant pas être utilisée seule pour le suivi d'un traitement antiparkinsonien (les patients étant rarement améliorés au point de passer d'un stade à un autre), mais utile pour le classement de patients inclus dans un essai thérapeutique. Cette échelle a été rendue plus sensible par l'adjonction de deux stades intermédiaires (1,5 et 2,5). La fiabilité interexaminateurs varie de « substantielle » [28] à « modérée » [29]. Les analyses factorielles montrent que l'échelle de Hoehn et Yahr est bien corrélée aux items de l'UPDRS moteur (section III) liés à la mobilité des extrémités, à la posture et à la marche, à la rigidité et à la bradykinésie corporelle globale.

UPDRS VI : échelle de Schwab et England

Historique

L'échelle d'activités quotidiennes de Schwab et England [10] correspond à une simplification d'une échelle établie en 1956 à l'époque des premières thalamotomies. Elle a été intégrée à l'échelle multidimensionnelle qu'est l'échelle UPDRS en 1987, sous la dénomination « UPDRS partie VI ».

Domaine d'utilisation

Cette échelle de qualité de vie spécifique de la maladie de Parkinson apprécie surtout le niveau de dépendance d'un patient à son environnement. En effet, elle apprécie globalement le degré d'autonomie et, en dehors de la lenteur, n'évalue que la possibilité d'effectuer des « activités ». Elle reste néanmoins très utilisée.

Description et modalités de passation

C'est une échelle en 11 points, cotée de 0 % (perturbation maximale, c'est-à-dire état végétatif) à 100 % (normal, c'est-à-dire autonomie totale). Elle résulte de l'interrogatoire du patient et du soignant.

Commentaires

Cette échelle a l'avantage de bien être corrélée à l'UPDRS II. Elle est très rapide à faire passer et, qui plus est, est spécifique de la maladie de Parkinson. Cependant, elle est peu discriminante et ne tient compte que de l'akinésie. Elle permet ainsi de définir des grands groupes de patients (utilité en recherche clinique) mais n'a que peu d'intérêt dans le suivi individuel.

La « nouvelle » UPDRS : la MDS-UPDRS

En raison des limites de l'UPDRS évoquées plus haut, une version actualisée de l'UPDRS, la MDS-UPDRS, a récemment été proposée [30].

Vingt-trois experts internationaux reconnus dans la maladie de Parkinson et coordonnés par C. Goetz avaient pour but d'améliorer l'échelle sur le plan des niveaux de cotation, sur la meilleure prise en compte des aspects non moteurs de la maladie, sur de meilleures guidelines et sur une définition plus claire des options de cotation pour chaque item.

Ainsi, la MDS-UPDRS a désormais quatre sections :

- 1. aspects non moteurs dans la vie quotidienne ;
- 2. aspects moteurs dans la vie quotidienne ;
- 3. examen moteur ;
- 4. complications motrices du traitement.

Les aspects non moteurs de la maladie ont sensiblement été développés, avec notamment l'introduction de nouveaux items sur l'anxiété, l'apathie, le sommeil et la dysautonomie. Tous les items sont désormais cotés de 0 à 4 et sont clairement définis : 1 = discret, 2 = léger, 3 = modéré, 4 = sévère. Par ailleurs, pour chaque domaine de l'échelle, un appendice indique d'autres échelles qui peuvent compléter la MDS-UPDRS.

Les qualités métrologiques de cette échelle ont récemment été étudiées sur une population de 877 patients de langue anglaise [31]. Elles sont très bonnes, fortement corrélées à l'UPDRS « originale », et après validation dans les différentes langues, nul doute que la MDS-UPDRS sera la nouvelle référence des échelles multidimensionnelles pour évaluer la maladie de Parkinson.

Évaluation des fluctuations motrices et des dyskinésies

L'échelle du King's College Hospital (voir le paragraphe « Évaluation multidimensionnelle »), la partie 2 de la SPES (voir le paragraphe « UPDRS »), l'UPDRS (partie IV A : dyskinésies ; partie IV B : fluctuations) et l'échelle de Larsen évaluent *à la fois* les fluctuations et les dyskinésies [32].

Cependant, la plupart des échelles ont pour but essentiel d'évaluer les dyskinésies. De fait, nous nous focaliserons sur ces dernières. L'évaluation propre des DIL tient compte de deux paramètres : leur intensité (amplitude et vitesse du mouvement, répercussion sur la motricité volontaire et les activités journalières) et leur durée en heures dans la journée. Plusieurs échelles sont disponibles, divisées en échelles *objectives* (examen clinique des dyskinésies) et en échelles *subjectives* (perception subjective des dyskinésies basée sur l'interrogatoire du patient). L'échelle *subjective* spécifique la plus courante est l'UPDRS IV, que nous avons déjà évoquée plus haut. Récemment, une *Task Force* de la Movement Disorders Society a proposé des recommandations à partir de l'évaluation de 8 échelles utilisées ou validées dans la maladie de Parkinson : l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), la partie IV de l'échelle UPDRS, l'échelle de cotation des dyskinésies d'Obeso, la Rush Dyskinesia Rating Scale de Goetz, la Clinical Dyskinesia Rating Scale (CDRS), l'échelle de cotation des dyskinésies dans la vie quotidienne de Lang et Fahn (la Parkinson Disease Dyskinesia Scale [PDYS 26]) et l'Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS). Seules deux échelles, en l'occurrence l'AIMS et l'échelle de Goetz, remplissaient les critères pouvant conduire à une « recommandation ». Cependant, les deux échelles les plus récentes que sont la PDYS 26 et l'UDysRS ont d'excellentes propriétés métrologiques et nul doute que si elles sont utilisées au-delà des équipes qui les ont proposées, elles passeront probablement du stade « suggérée » au stade « recommandée » [33].

Abnormal Involuntary Movement Scale

L'AIMS, initialement conçue pour coter le syndrome tardif des neuroleptiques, consiste en l'évaluation des dyskinésies par un examinateur à partir de 10 items cotés sur une échelle en 5 points. Les items 1 à 4 cotent la présence et la sévérité des dyskinésies faciales et buccales, les items 5 et 6 concernent les membres, l'item 7 le tronc. Les trois derniers items cotent respectivement la sévérité globale, le handicap et l'anosogonie des dyskinésies. Le score maximal est de 40. Deux points supplémentaires concernent l'hygiène dentaire et le port de prothèse. Des instructions précises doivent être suivies afin de standardiser la cotation : l'examinateur doit ainsi observer le patient assis, au repos, puis pendant l'exécution de tâches motrices précises. Seules les dyskinésies les plus sévères sont cotées. Si les dyskinésies ne sont observées que pendant les tâches motrices mais pas au repos, dans ce cas, elles sont cotées un niveau au-dessous de ce que l'on coterait si elles étaient également visibles au repos.

Les propriétés métrologiques de l'échelle n'ont que partiellement été testées dans la maladie de Parkinson : la fiabilité intercotateurs semble bonne, alors que les autres paramètres métrologiques (dont la consistance interne) n'ont pas été testés.

Il s'agit d'une échelle permettant d'avoir une idée assez précise de la topographie des dyskinésies, elle est rapide et facile de passation, sensible au changement, ce qui permet de la répéter à loisir. Elle a été utilisée chez les parkinsoniens dans des essais thérapeutiques médicamenteux ou de stimulation cérébrale profonde où elle s'est révélée particulièrement appropriée.

En revanche, elle ne permet pas d'appréhender la phénoménologie des dyskinésies. Par ailleurs, dans la mesure où l'échelle a initialement été développée pour les syndromes tardifs aux neuroleptiques, elle se focalise un peu trop sur les dyskinésies de la sphère craniofaciale et pas assez sur celles du tronc et des membres, qui sont pourtant très fréquentes chez les parkinsoniens. Par conséquent, un certain nombre de variantes plus adaptées à la maladie de Parkinson ont été proposées, sans toutefois avoir de garanties sur leurs qualités métrologiques. Les tâches motrices évaluées n'ont que peu à voir avec les activités de la vie quotidienne et il est donc difficile de savoir si les dyskinésies ont réellement un impact négatif sur cette dernière. Enfin, elle ne fournit aucun renseignement sur la durée des dyskinésies et sur leur type (pic de dose ou diphasique).

Bien qu'elle soit « recommandée », ses insuffisances métrologiques (qui plus est avec des données provenant essentiellement de pathologies autres que la maladie de Parkinson), le nombre important de variantes, le fait qu'elle n'ait à la base pas été créée pour la maladie de Parkinson incite à la prudence lors de son utilisation.

Rush Dyskinesia Rating Scale ou échelle de Goetz

La Rush Dyskinesia Rating Scale (RDRS) est une échelle de cotation des DIL dans la maladie de Parkinson.

La RDRS est spécifique des DIL de la maladie de Parkinson et n'est donc en pratique utilisée que dans cette affection, tout particulièrement au stade des fluctuations. Actuellement, elle est surtout utilisée dans le domaine de la recherche clinique et thérapeutique, notamment pour l'évaluation des patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde. Cependant, compte tenu de sa facilité et de sa rapidité de passation, elle pourrait et devrait être plus largement employée en pratique courante. Elle serait ainsi très utile pour favoriser l'équilibration thérapeutique des malades présentant des fluctuations motrices et des mouvements involontaires.

La RDRS cote la sévérité des DIL en se basant sur les perturbations de la motricité lors de la réalisation de certaines activités de la vie quotidienne. Trois activités sont évaluées : la marche, enfiler une blouse et la boutonner, prendre une tasse vide posée sur une table et la porter aux lèvres. L'échelle s'attache à coter uniquement les DIL les plus sévères observées lors de la réalisation de chacune de ces trois tâches, de 0 (pas de DIL) à 4 (DIL violentes, incompatibles avec la réalisation complète de la tâche motrice). Ainsi, si l'on observe par exemple des mouvements choréiques discrets au niveau de la main et sévères au niveau du cou, on ne prendra en compte que les mouvements choréiques du cou. La cotation est donc uniquement basée sur l'examen objectif des DIL, sans s'occuper de la perception subjective du patient. En plus de la cotation de l'intensité des DIL, leur phénoménologie, c'est-à-dire les différents types de DIL observés, est répertoriée (dystonie, chorée, autres types de DIL). Enfin, le type de DIL le plus sévère est identifié.

Le temps de passation n'est que de 5 minutes environ (contrairement aux autres échelles), autorisant, si nécessaire, la réalisation de plusieurs cotations au cours d'une même consultation. Cela peut permettre de comparer l'intensité des DIL diphasiques (début ou fin de dose) aux DIL monophasiques (DIL de milieu de dose), avec des implications thérapeutiques évidentes : possibilité d'augmenter les doses de lévodopa en cas de prédominance des DIL diphasiques et possibilité de diminuer les doses dans le cas contraire. Il est également possible, lors du suivi régulier d'un patient présentant des DIL monophasiques particulièrement gênantes, de réaliser pendant la consultation plusieurs cotations pour ne retenir que celle qui donne le score le plus élevé, correspondant à la situation de déblocage maximal (« *best-on* »). Ainsi, d'une consultation à une autre, on compare toujours des scores obtenus selon la même procédure « standardisée », permettant d'ajuster le traitement de façon optimale.

Au cabinet, l'évaluation menée par le neurologue ne peut pas toujours être réalisée en condition *on* (déblocage). Pour examiner le patient dans cette condition, encore faut-il disposer d'un temps de consultation suffisamment long ou bien réaliser la cotation au cours d'une hospitalisation. Dans le cas contraire, il reste toujours la possibilité de faire patienter le malade en salle d'attente jusqu'au début de la période de déblocage afin de renouveler l'examen. La même remarque est valable si l'on s'intéresse plutôt à la dystonie du *off* (blocage).

Un apprentissage est souhaitable, mais pas indispensable, car la cotation ne pose pas de problème

particulier. Quelques règles élémentaires doivent par ailleurs être respectées : par exemple, le patient doit être pieds nus afin de ne pas méconnaître une dystonie en extension du gros orteil.

Si aucune échelle de dyskinésies n'a l'agrément de tous, la RDRS est actuellement la plus communément admise. Sa fiabilité intra- et intercotateurs est très bonne. Elle a l'avantage de tenir compte des conséquences fonctionnelles au travers de tâches motrices fréquemment réalisées dans la vie quotidienne. Il faut toutefois souligner que certaines tâches dites d'activation, qui ne sont pas proposées dans le cadre de cette échelle, peuvent induire des DIL plus sévères que celles observées lors de la réalisation des trois tâches de la RDRS. Ainsi, la parole n'est pas testée alors que cette activité est connue pour faciliter l'apparition de DIL.

Si la cotation est uniquement basée sur un examen objectif, sans préjuger de la perception subjective des dyskinésies, il est souhaitable, dans un but d'équilibration thérapeutique, d'avoir une idée globale de la durée des DIL survenant pendant le temps d'éveil, même si cette évaluation résulte d'un interrogatoire parfois peu fiable. On peut ainsi reprendre l'item 32 de la partie IV A de l'échelle UPDRS. On peut également proposer la tenue d'un carnet journalier qui devra être rempli la semaine précédant la consultation ou l'hospitalisation et où doivent figurer au *minimum*, de manière horaire (au mieux toutes les demi-heures), l'état *on* avec ou sans dyskinésies, l'état *off* et les périodes de sommeil. Ainsi que nous l'avons souligné plus haut, la prise en compte de la phénoménologie des DIL et la cotation des dyskinésies les plus gênantes permet une finesse d'analyse que n'autorisent pas la majorité des autres échelles. En revanche, une des limites de cette échelle est de ne pas prendre en compte la distribution anatomique précise des DIL. Cela allongerait cependant considérablement le temps de passation. Soulignons enfin que le code de cotation de la sévérité des DIL comporte des ambiguïtés [34] : par exemple, une cotation à 2 signifie que les DIL peuvent gêner les mouvements volontaires, mais le patient parvient normalement à réaliser la plupart des actes moteurs. Que signifie « la plupart des actes moteurs » ? On suppose que cela veut dire que le patient est capable de réaliser normalement deux tâches sur trois…

En conclusion, l'échelle modifiée de Goetz est globalement très satisfaisante pour la cotation des DIL. Malgré quelques imperfections, elle devrait être plus largement utilisée en pratique quotidienne afin d'aider à optimiser le traitement des parkinsoniens fluctuants.

Évaluation des symptômes et signes non moteurs

La maladie de Parkinson est longtemps restée une maladie de la motricité, avant que l'on ne prenne progressivement conscience qu'il s'agissait également d'une maladie s'exprimant par des signes non moteurs : troubles cognitifs, troubles psychocomportementaux, dysautonomie, etc.

L'évaluation de certains d'entre eux sera détaillée dans les chapitres 7 et 8.

Il nous est apparu intéressant de détailler deux échelles d'évaluation globale des signes non moteurs que sont le NonMotor Symptoms Questionnaire for Parkinson Disease (PD NMSQuest) et la NonMotor Symptoms Scale for Parkinson Disease (NMSS), bien qu'elles ne soient pas encore validées en français [35].

PD NMSQuest

Il s'agit de la première échelle s'intéressant de manière globale aux signes non moteurs qui fût validée. C'est un autoquestionnaire conçu à la base non pas pour évaluer l'impact d'un traitement mais comme outil de dépistage des signes non moteurs pour aider le neurologue en pratique quotidienne. Les 30 items sont cotés en « oui/non » et évaluent 10 domaines non moteurs : gastro-intestinal, urinaire, activité sexuelle, cardiovasculaire, apathie/attention/mémoire, hallucinations, dépression/anxiété/anhédonie, sommeil/fatigue, douleur, divers. Ses qualités métrologiques sont bonnes bien qu'incomplètes (la consistance interne et la fiabilité inter- et intracotateurs n'ont pas été étudiées) et elle est corrélée au stade de Hoehn et Yahr, et plus globalement à l'évolution de la maladie de façon satisfaisante. Sa passation est aisée.

NMSS

Cette échelle fut développée pour quantifier les signes non moteurs par un hétérocotateur. Elle comprend 30 questions qui évaluent neuf

domaines : cardiovasculaire, sommeil/fatigue, humeur/cognition, problèmes perceptuels/hallucinations, attention/mémoire, gastro-intestinal, urinaire, activité sexuelle, divers. Chacun des items est coté en multipliant un score de sévérité (de 0 à 3) par un score de fréquence (de 0 à 4). Ainsi, l'échelle peut prendre en compte des signes inhabituels (exemple : hallucinations) mais très gênants, et inversement (exemple : fatigue). Ses qualités métrologiques sont bonnes (exceptée la consistance interne pour les troubles gastro-intestinaux) bien qu'incomplètes et elle est modérément corrélée au stade de Hoehn et Yahr et à l'UPDRS III. Sa passation est moins aisée que celle du PD NMSQuest.

Actuellement, il est de plus en plus difficilement concevable de se passer des échelles et des questionnaires d'évaluation de la maladie de Parkinson : en effet, alors que l'évaluation clinique « classique » reste largement entachée de subjectivité, ceux-ci apportent, par leurs aspects non seulement qualitatifs mais également quantitatifs, une dimension objective indispensable à la prise en charge optimale des patients.

Enfin, alors que cette pathologie nécessite de plus en plus une prise en charge multi-intervenants, à la fois intra- et interdisciplinaire, les échelles et questionnaires permettent aux différents praticiens de parler le même langage.

Bibliographie

[1] Patrick D, Deyo R. Generic and disease specific measures in accessing health status and quality of life. Med Care 1989 ; 27 (Suppl.) : 217–32.

[2] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39 : a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. J Neurol 1998 ; 245 (Suppl. 1) : 10–4.

[3] Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, et alParkinson Study Group. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. Mov Disord 2003 ; 18 (6) : 637–45.

[4] De Boer AG, Wijker W, Speelman JD, et al. Quality of life in patients with Parkinson's disease : development of a questionnaire. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 61 : 70–4.

[5] Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Morlan Gracia L, et althe Cooperative Multicentric Group. Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's disease : characteristics and structure. Parkinsonism Relat Disord 1995 ; 1 : 97–102.

[6] Calne S, Schulzer M, Mak E, et al. Validating a quality of life rating scale for idiopathic parkinsonism : Parkinson's Impact Scale (PIMS). Parkinsonism Relat Disord 1996 ; 2 : 55–61.

[7] Auquier P, Sapin C, Ziegler M, et al. Validation of the french language version of the Parkinsons's Disease Questionnaire - PDQ-39. Rev Neurol 2001 ; 158 : 41–50.

[8] Brown RG, Maccarthy B, Jahanshahi M, et al. Accuracy of self-reported disability in patients with parkinsonism. Arch Neurol 1989 ; 46 : 955–9.

[9] Jenkinson C, Wright L, Coulter A. Quality of life measurement in health care. A review of measures and population norms for the UK SF-36. Oxford : Health Services Research Unit, Oxford University ; 1993.

[10] Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In : Gilligham FJ, Donaldson IML, éditors. Third symposium on Parkinson's disease. Édimbourg : Livingstone ; 1969. p. 152–7.

[11] Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, et al. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease : comparison of the Short-Form Health Survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Age Ageing 1995 ; 24 : 505–9.

[12] Chrischilles EA, Rubenstein LM, Voelker MD, et al. The health burdens of Parkinson's disease. Mov Disord 1998 ; 13 : 406–13.

[13] Mercer B. A randomized study of the efficacy of the PROPATH program for patients with Parkinson's disease. Arch Neurol 1996 ; 53 : 881–4.

[14] Rubenstein LM, Voelker MD, Chrischilles DC, et al. The usefulness of the Functional Status Questionnaire and Medical Outcomes Study Short Form in Parkinson's disease research. Qual Life Res 1998 ; 7 : 279–90.

[15] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. Health-related quality-of-life measurement in patients with Parkinson's disease. Pharmacoeconomics 1999 ; 15 : 157–65.

[16] Fitzpatrick R, Peto V, Jenkinson C, et al. Health-related quality of life in Parkinson's disease : a study of outpatient clinic attenders. Mov Disord 1997 ; 6 : 916–22.

[17] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The PDQ-8 : developement and validation of a short form Parkinson's questionnaire. Psychology Health 1997 ; 12 : 805–14.

[18] Fahn S, Elton RLthe UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In : Fahn S, Marsden CD, Calne DB, éds. Recent

developments in Parkinson's disease, vol. 2. Londres : Macmillan Health Care Information ; Florham Park : Macmillan ; 1987. p. 153–63.

[19] Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. Mov Disord 1994 ; 9 : 76–83.

[20] Richards M, Marder K, Cote L, et al. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. Mov Disord 1994 ; 1 : 89–91.

[21] Stebbins GT, Goetz CG. Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale : motor examination section. Mov Disord 1998 ; 13 : 633–6.

[22] Stebbins GT, Goetz CG, Lang AE, et al. Factor analysis of the motor section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale during the off-state. Mov Disord 14 : 585–59.

[23] Van Hilten JJ, Van Der Zwan AD, Zwinderman AH, et al. Rating impairment and disability in Parkinson's disease : evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Mov Disord 1994 ; 9 : 84–8.

[24] Rabey JM, Bass H, Bonucelli U, et al. Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale : a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. Clin Neuropharmacol 1997 ; 20 : 322–37.

[25] Chrysostome V, Sourgen C, Mougin P, et al., ANLF. Les neurologues libéraux et l'évaluation motrice de la maladie de Parkinson par l'UPDRS-III. Rev Neurol 1999 ; 155 (Suppl. 1) : 1S32.

[26] Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, et al. Teaching tape for the motor section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Mov Disord 1995 ; 10 : 263–6.

[27] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset progression and mortality. Neurology 1967 ; 17 : 427–42.

[28] Geminiani G, Cesana BM, Tamma F, et al. Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. A multicenter study. Mov Disord 1991 ; 4 : 330–5.

[29] Ginanneschi A, Degl'innocenti F, Magnolfi S, et al. Evaluation of Parkinson's disease : reliability of three rating scales. Neuroepidemiology 1988 ; 7 : 38–41.

[30] Goetz C. New version of the UPDRS : development methods and working document for field testing. AAN 05, Miami, S47.001.

[31] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al., Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) : scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord 2008 ; 23 (15) : 2129–70.

[32] Krystkowiak P. Evaluation scales for Parkinson's disease. Rev Neurol 2000 ; 156 (Suppl. 2 Pt 2) : 52–62.

[33] Colosimo C, Martínez-Martín P, Fabbrini G, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease : critique and recommendations. Mov Disord 2010 ; 25 (9) : 1131–42.

[34] Krystkowiak P, Defebvre L. Rush Dyskinesia Scale or Goetz scale. Rev Neurol 2002 ; 158 (5 Pt 1) : 622–4.

[35] Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease : sialorrhea, dysphagia, and constipation : critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. Mov Disord 2009 ; 24 (5) : 635–46.

Annexes

Échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS)

I. État mental, comportemental et thymique

1. Affaiblissement intellectuel

0 = absent
1 = léger ; manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté
2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes ; atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage
3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace ; handicap grave face aux problèmes
4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation ; incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul

2. Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun
1 = rêves animés
2 = hallucinations bénignes critiquées
3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes
4 = hallucinations continuelles, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi

3. Dépression

0 = absente
1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines
2 = dépression durable (une semaine ou plus)
3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)
4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires

4. Motivation, initiative

0 = normale
1 = moins franche que d'habitude, plus de passivité
2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières
3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières
4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt

II. Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période *on* et en période *off*)

5. Parole

0 = normale
1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris
2 = modérément perturbée ; on doit lui demander occasionnellement de répéter
3 = gravement perturbée ; on doit lui demander fréquemment de répéter
4 = incompréhensible la plupart du temps

6. Salivation

0 = normale
1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit
2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu
3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave
4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir

7. Déglutition

0 = normale
1 = s'étrangle rarement
2 = s'étrangle occasionnellement
3 = nécessite une alimentation semi-liquide
4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie

8. Écriture

0 = normale
1 = légèrement ralentie ou micrographique
2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles
3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles
4 = la majorité des mots sont illisibles

9. S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal
1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé
2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit
3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement
4 = on doit lui donner à manger

10. Habillage
0 = normal
1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé
2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche
3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul
4 = totalement dépendant

11. Hygiène
0 = normale
1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide
2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques
3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner
4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques

12. Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures
0 = normal
1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé
2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté
3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul
4 = dépendant

13. Chute non liée au piétinement
0 = aucune
1 = chutes rares
2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour
3 = en moyenne une chute par jour
4 = chutes pluriquotidiennes

14. Piétinement lors de la marche
0 = aucun
1 = rare, peut avoir une hésitation au départ
2 = piétinement occasionnel lors de la marche
3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes
4 = chutes fréquentes dues au piétinement

15. Marche
0 = normale
1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds
2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide
3 = difficultés importantes nécessitant une aide
4 = ne peut marcher du tout même avec aide

16. Tremblement
0 = absent
1 = léger et rarement présent
2 = modéré, gênant le patient
3 = important, gênant certaines activités
4 = marqué, gênant la plupart des activités

17. Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme
0 = aucun
1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères
2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant
3 = sensations douloureuses fréquentes
4 = douleurs très vives

III. Examen moteur

18. Parole
0 = normale
1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal
2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée
3 = altération marquée, difficile à comprendre
4 = incompréhensible

19. Expression faciale
0 = normale
1 = hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
2 = diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
3 = hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes
4 = masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)

20. Tremblement de repos
0 = absent
1 = léger et rarement présent
2 = tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente
3 = tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps
4 = tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains
0 = absent
1 = léger : présent lors de l'action
2 = modéré en amplitude, présent lors de l'action
3 = modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action
4 = amplitude marquée : gêne l'alimentation

22. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise ; ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = absent
1 = minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation
2 = légère à modérée
3 = marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément
4 = sévère, les mouvements sont effectués difficilement

23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

0 = normal
1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3 = sévèrement perturbé ; hésitation fréquente au démarrage du mouvement
4 = peut à peine effectuer le mouvement

24. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0 = normal
1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = modérément perturbé ; se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = peut à peine effectuer la tâche

25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0 = normal
1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = modérément perturbé ; se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = peut à peine effectuer la tâche

26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied ; l'amplitude doit être d'environ 7,5 cm) [en position assise]

0 = normal
1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = modérément perturbé ; se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = peut à peine effectuer la tâche

27. Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)

0 = normal
1 = lentement ou a besoin de plus d'un essai
2 = se pousse sur les bras du siège
3 = tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide
4 = incapable de se lever sans aide

28. Posture

0 = normalement droite
1 = pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie (cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée)
2 = posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté
3 = flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté
4 = flexion marquée avec posture très anormale

29. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés ; le patient doit être prévenu)

0 = normale
1 = rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide
2 = absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examinateur
3 = très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément
4 = incapable de se tenir debout sans aide

30. Démarche

1 = marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans festination ni propulsion
2 = marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide ; peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion
3 = perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide
4 = ne peut marcher du tout, même avec aide

31. Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0 = aucune

1 = lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes ; possibilité d'une réduction d'amplitude
2 = degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal ; de plus, une certaine réduction d'amplitude
3 = lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement
4 = lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

IV. Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

A. Dyskinésies

32. Durée : durant quelle proportion de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? (information tenue par l'interrogatoire)

0 = aucune
1 = 1 à 25 % de la journée
2 = 26 à 50 % de la journée
3 = 51 à 75 % de la journée
4 = 76 à 100 % de la journée

33. Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?

0 = aucune
1 = légère
2 = modérée
3 = sévère
4 = complète

34. Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

0 = aucune
1 = légère
2 = modérée
3 = sévère
4 = complète

35. Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

0 = non
1 = oui

B. Fluctuations cliniques

36. Y a-t-il des périodes *off* dont on peut prédire le moment *après* une prise médicamenteuse ?

0 = non
1 = oui

37. Y a-t-il des périodes *off* dont on ne peut pas prédire le moment *après* une prise médicamenteuse ?

0 = non
1 = oui

38. Est-ce que certaines des périodes *off* viennent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?

0 = non
1 = oui

39. Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation *off* ?

0 = aucune
1 = 1 à 25 % de la journée
2 = 26 à 50 % de la journée
3 = 51 à 75 % de la journée
4 = 76 à 100 % de la journée

C. Autres complications

40. Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = non
1 = oui

41. Le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnolence) ?

0 = non
1 = oui

42. Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

0 = non
1 = oui

V. Stade de Hoehn et Yahr

Il évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon cinq stades :

- stade 1 : maladie unilatérale ;
- stade 1,5 : maladie unilatérale avec atteinte axiale ;
- stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre ;
- stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée ;
- stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome ;
- stade 4 : handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide ;
- stade 5 : malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

VI. Échelle de Schwab et England

Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du patient :

- 100 % : totalement indépendant ;
- 90 % : indépendant mais plus lent ;
- 80 % : indépendant mais conscient de sa lenteur ;
- 70 % : pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent ;
- 60 % : partiellement dépendant ;
- 50 % : aidé dans 50 % des activités ;
- 40 % : très dépendant ;
- 30 % : peu d'activités effectuées seul ;
- 20 % : ne fait rien seul, aide légèrement ;
- 10 % : alité, totalement dépendant ;
- 0 % : alité, troubles végétatifs.

Échelles PDQ 39 et PDQ 8

À cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu l'une des quelconques situations suivantes, au cours du mois précédent ?

Veuillez cocher une case pour chaque réponse.

PDQ 39

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Avez-vous eu des difficultés à porter vos sacs de provisions ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 m à pied ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Avez-vous eu des problèmes pour vous déplacer chez vous aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Avez-vous eu des problèmes pour vous déplacer dans des lieux publics ?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties ?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Avez-vous eu peur ou vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public ?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Avez-vous été confiné (e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou lacer vos chaussures ?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e), seul(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?	☐	☐	☐	☐	☐

(*Suite*)

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
22. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir ?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie ?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?	☐	☐	☐	☐	☐
25. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?	☐	☐	☐	☐	☐
26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?	☐	☐	☐	☐	☐
28. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de votre époux(se) ou conjoint(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre famille ou de vos amis proches ?	☐	☐	☐	☐	☐
30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ?	☐	☐	☐	☐	☐
31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?	☐	☐	☐	☐	☐
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?	☐	☐	☐	☐	☐
33. Avez-vous eu de mauvais rêves ou des hallucinations ?	☐	☐	☐	☐	☐
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler ?	☐	☐	☐	☐	☐
35. Vous êtes-vous senti(e) incapable de bien communiquer normalement avec les autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?	☐	☐	☐	☐	☐
38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?	☐	☐	☐	☐	☐
39. Avez-vous eu une sensation désagréable de chaud ou de froid ?	☐	☐	☐	☐	☐

Mobilité : questions 1 à 10 ; Activités de la vie quotidienne : questions 11 à 16 ; Bien-être affectif : questions 17 à 22 ; Gêne psychologique : questions 23 à 26 ; Soutien social : questions 27 à 29 ; Troubles cognitifs : questions 30 à 33 ; Communication : questions 34 à 36 ; Inconfort physique : questions 37 à 39.

PDQ 8

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Mobilité : avez-vous des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics ?	0	1	2	3	4
Activités de la vie quotidienne : avez-vous eu des difficultés à vous habiller ?	0	1	2	3	4
Bien-être affectif : vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	0	1	2	3	4
Gêne psychologique : vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?	0	1	2	3	4
Soutien social : avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos amis proches ?	0	1	2	3	4
Troubles cognitifs : avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?	0	1	2	3	4
Communication : vous êtes-vous senti(e) incapable de bien communiquer normalement avec les autres ?	0	1	2	3	4
Inconfort physique : avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?	0	1	2	3	4

Échelle de Goetz (Rush Dyskinesia Rating Scale)

Instructions

- Regarder successivement le patient marcher, boire un verre, puis enfiler et boutonner un manteau.
- Coter la sévérité des dyskinésies. Celles-ci peuvent se traduire par des mouvements choréiques, une dystonie ou d'autres mouvements anormaux involontaires, seuls ou combinés les uns aux autres. Ne coter que les dyskinésies les plus sévères.
- Cocher quel type de dyskinésies est présent (plus d'une réponse possible).
- Cocher le type de dyskinésie responsable de la gêne la plus importante, lors de la réalisation des trois tâches (une seule réponse est autorisée).

Code de cotation de la sévérité des dyskinésies

- 0 = pas de dyskinésies
- 1 = sévérité minimale, pas de perturbation des actes moteurs volontaires
- 2 = les dyskinésies peuvent gêner les mouvements volontaires mais le patient parvient normalement à réaliser la plupart des actes moteurs
- 3 = les dyskinésies induisent des perturbations sévères des mouvements volontaires et les activités de la vie quotidienne sont grandement limitées
- 4 = dyskinésies violentes, incompatibles avec la réalisation d'une tâche motrice normale.

Sévérité des DIL les plus sévères	Type de dyskinésies (plusieurs réponses possibles)			Dyskinésies les plus gênantes		
	Chorée	Dystonie	Autres	C	D	Autres

Imagerie cérébrale

Chapitre 11

S. Thobois, E. Broussolle

Les investigations paracliniques dans la maladie de Parkinson comprennent essentiellement les techniques d'imagerie et les explorations électrophysiologiques. Leur but principal est, plus que le diagnostic positif de la maladie de Parkinson, d'aider à différencier celle-ci d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou non. Elles permettent en outre de mieux comprendre la physiopathologie des ganglions de la base. Nous n'exposerons dans ce chapitre que les techniques d'imagerie cérébrale car, en pratique courante, dans le cadre des syndromes parkinsoniens, les explorations électrophysiologiques ont un intérêt plus limité en termes de diagnostic. Le scanner X et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) apportent une analyse morphologique. À cette imagerie conventionnelle se sont ajoutées ces dernières années de nouvelles approches en IRM, avec les mesures quantitatives de surface et de volume, l'IRM de diffusion (« *diffusion-weighted MRI* » en anglais ou DWI) et l'imagerie en tenseur de diffusion. Les techniques d'imagerie fonctionnelle comprennent la tomographie par émission de positons (TEP), la tomographie par émission de simples photons (TESP) et l'IRM fonctionnelle (IRMf). La TEP et la TESP nécessitent l'injection de divers traceurs ou ligands marqués par un isotope radioactif émetteur soit de positons (TEP), soit de simples photons (TESP). Nous présentons dans ce chapitre les données essentielles se rapportant à la maladie de Parkinson et à ses principaux diagnostics différentiels sur l'imagerie morphologique en scanner X et IRM ainsi que les techniques récentes en IRM d'une part, et l'imagerie fonctionnelle par TEP, TESP et IRMf d'autre part.

Imagerie morphologique

Scanner et IRM

Maladie de Parkinson idiopathique

Très schématiquement, le scanner X et l'IRM ne donnent pas de renseignement utile au diagnostic de maladie de Parkinson et sont globalement sans particularité dans ce contexte (figure 11.1a). De ce fait, ces examens ne sont pas nécessairement demandés lorsque la présentation clinique est typique.

De nouvelles approches en IRM se sont développées ces dernières années grâce aux progrès technologiques, permettant des mesures quantitatives. Celles-ci ont été rendues possibles grâce à de plus hauts champs magnétiques, des mesures quantitatives de surface et de volume, et aussi grâce à l'avènement de l'IRM de diffusion (DWI) et de l'imagerie en tenseur de diffusion. Nous avons montré avec d'autres il y a quelques années que des analyses IRM avec un haut champ magnétique (1,5 T et plus) et plusieurs temps d'écho permettaient de déceler certaines anomalies dans la maladie de Parkinson en comparaison de sujets témoins [1]. Ainsi, il apparaissait une diminution de signal dans la substance noire compacte et réticulée, ainsi que dans le putamen pour certains auteurs dans le pallidum interne, en relation avec l'atrophie et l'augmentation de la teneur en fer de ces structures. L'hyposignal du putamen dans les séquences IRM T2 intéresse surtout la partie postérolatérale de cette structure, tandis que le signal est normal en densité de protons. Cependant, cet aspect peut aussi se voir avec le vieillissement normal, traduisant l'augmentation de la teneur en fer

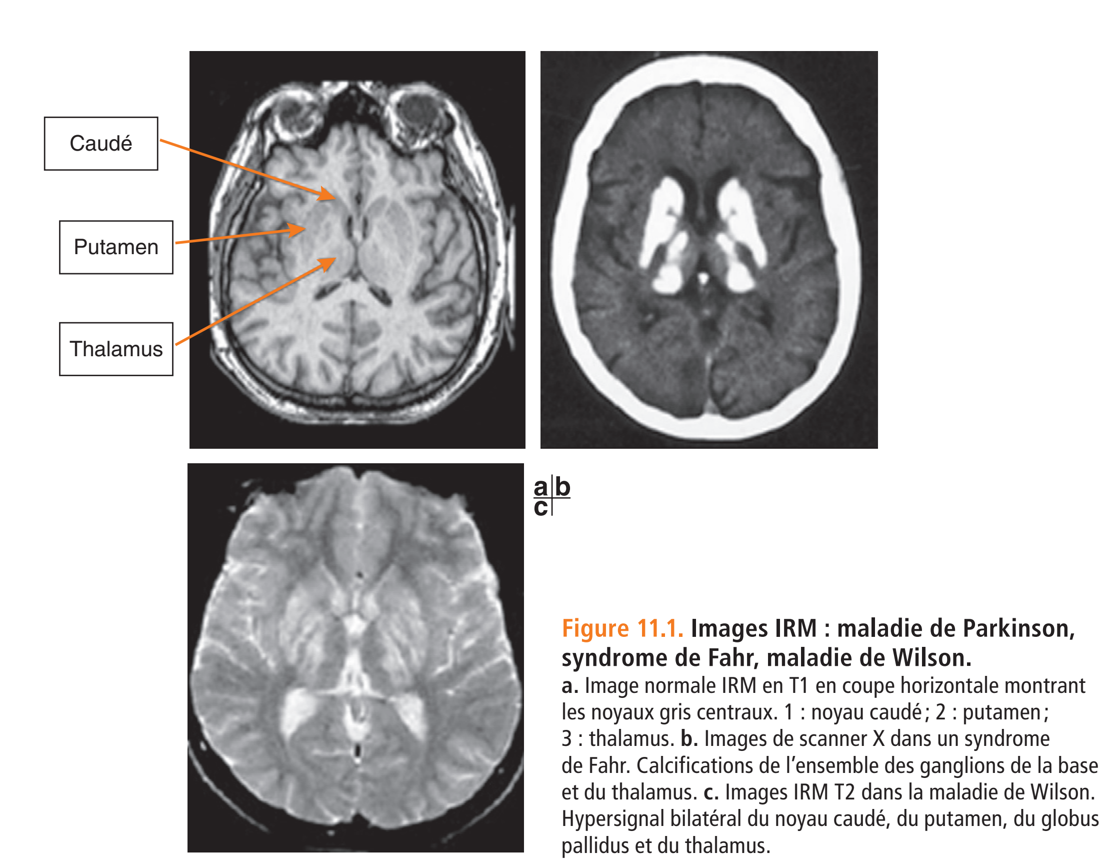


Figure 11.1. Images IRM : maladie de Parkinson, syndrome de Fahr, maladie de Wilson.
a. Image normale IRM en T1 en coupe horizontale montrant les noyaux gris centraux. 1 : noyau caudé ; 2 : putamen ; 3 : thalamus. **b.** Images de scanner X dans un syndrome de Fahr. Calcifications de l'ensemble des ganglions de la base et du thalamus. **c.** Images IRM T2 dans la maladie de Wilson. Hypersignal bilatéral du noyau caudé, du putamen, du globus pallidus et du thalamus.

de cette structure avec l'âge. Concernant la substance noire, les anomalies de signal dans la partie latérale en IRM à haut champ se sont vu confirmées dans plusieurs études sur la maladie de Parkinson. Un récent travail suggère que ces techniques pourraient représenter un grand intérêt comme biomarqueurs [2]. Une autre étude très récente en IRM à haut champ en tenseur de diffusion va dans le même sens, montrant une réduction de l'anisotropie fractionnée dans la substance noire, paraissant un marqueur très prometteur pour le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson [3].

Diagnostic différentiel

Le scanner X et l'IRM sont surtout demandés en cas de syndrome parkinsonien de présentation atypique : début précoce, forme akinétique pure, présence de signes neurologiques associés notamment pyramidaux ou cérébelleux, évolution rapide, chutes et dysarthrie ou dysphagie précoces, absence de réactivité à la lévodopa. Ces signes peuvent orienter vers d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou non.

Syndromes parkinsoniens acquis d'origine non dégénérative

Le scanner X ou l'IRM cérébrale permettent de mettre en évidence l'existence de lacunes ou de lésions ischémiques plus importantes pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien d'origine vasculaire. Une hydrocéphalie chronique de l'adulte, une tumeur frontotemporale ou un syndrome de Fahr (calcifications extensives des ganglions de la base) peuvent aussi se révéler par un syndrome parkinsonien et leur diagnostic est aisé au scanner ou à l'IRM (figure 11.1b). L'imagerie cérébrale permet également d'orienter vers une maladie de Wilson qui se caractérise par une accumulation de cuivre au niveau des ganglions de la base et peut aussi comporter un syndrome parkinsonien. Dans ce cas, l'IRM cérébrale révèle le plus souvent des hypersignaux

en T2 de l'ensemble des ganglions de la base (figure 11.1c). Ces derniers peuvent intéresser aussi le tronc cérébral en épargnant les noyaux rouges, donnant alors une image dite de « tête de panda ». Enfin, l'imagerie cérébrale est normale dans le cas des syndromes parkinsoniens post-neuroleptiques.

Syndromes parkinsoniens dégénératifs

Trois syndromes parkinsoniens dégénératifs appelés syndromes parkinsoniens « plus » représentent la majorité des diagnostics différentiels de la maladie de Parkinson. Il s'agit de l'atrophie multisystématisée (AMS), de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski et de la dégénérescence corticobasale (DCB). Cliniquement, ces affections se distinguent de la maladie de Parkinson par la présence de signes neurologiques associés tels que des troubles de l'équilibre postural, des anomalies oculomotrices, un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, une dysautonomie, une dystonie ou une apraxie. Aux stades initiaux, la distinction peut être difficile avec une maladie de Parkinson, d'où l'intérêt de l'imagerie, principalement de l'IRM.

Les anomalies IRM de l'AMS, de la PSP et de la DCB ont été précisées ces dernières années, en particulier sur les séquences en T2 à haut champ [4–6]. Les séquences IRM les plus informatives sont : T1 axiales et sagittales ; axiales et coronales T2 ; axiales T2 densité de protons.

Dans l'AMS, les anomalies dépendent du degré d'évolution de l'affection et comportent des signes sus- et sous-tentoriels.

Les signes sus-tentoriels sont :

- au niveau du putamen, un hyposignal en T2 qui s'accentue progressivement, et qui est attribué à une accumulation de fer et rend la distinction avec le pallidum difficile (figure 11.2a) ;
- le putamen est par ailleurs bordé latéralement par une bande en hypersignal, notamment dans sa partie postérieure et latérale (figure 11.2b). Ce signe de « margination du putamen » (« *slit-like change* » ou « *hyperintense rim* » en anglais) correspond à une atrophie putaminale mais est inconstant et plus tardif. L'association de l'hyposignal et du signe de margination est particulièrement évocatrice d'AMS, tandis qu'un hyposignal isolé du putamen est beaucoup moins spécifique puisque retrouvé dans la PSP, voire la maladie de Parkinson.

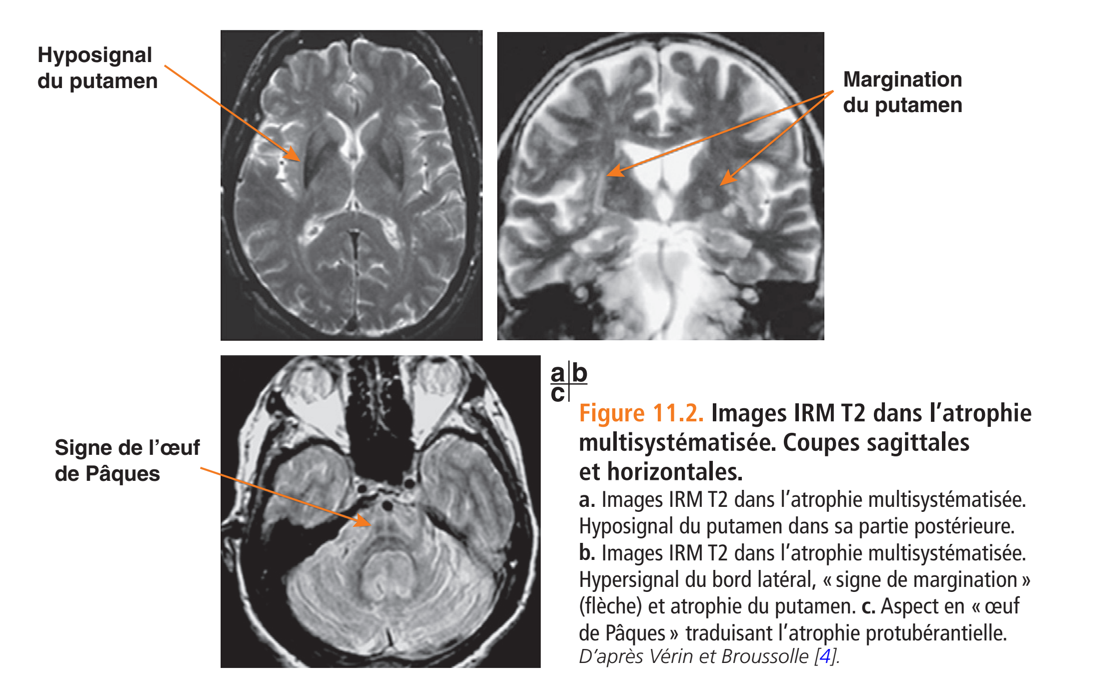


Figure 11.2. Images IRM T2 dans l'atrophie multisystématisée. Coupes sagittales et horizontales.
a. Images IRM T2 dans l'atrophie multisystématisée. Hyposignal du putamen dans sa partie postérieure. **b.** Images IRM T2 dans l'atrophie multisystématisée. Hypersignal du bord latéral, « signe de margination » (flèche) et atrophie du putamen. **c.** Aspect en « œuf de Pâques » traduisant l'atrophie protubérantielle.
D'après Vérin et Broussolle [4].

Les signes sous-tentoriels sont :

- un signe inconstant au début mais très caractéristique, qui peut être mis en évidence sur les séquences IRM en densité de protons au niveau du pont. Il s'agit du signe de l'« œuf de Pâques » ou « signe de la croix rouge » (ou « *hot cross bun* » en anglais), délimitant quatre quadrants et lié à l'atrophie (figure 11.2c). Cette anomalie proviendrait de l'atrophie et de l'augmentation de signal des fibres pontocérébelleuses ;
- une atrophie protubérantielle bien visualisée sur les coupes sagittales T1 (figure 11.3) ;
- d'autres anomalies ont été décrites : hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens (en T2 densité de protons), hyposignal du noyau dentelé et hypersignal des lisérés inter-rubro-nigriques en T2. Un hyposignal T2 a par ailleurs été mis en évidence dans la substance noire compacte, comme dans la maladie de Parkinson.

Les anomalies des ganglions de la base sont plutôt le fait des AMSp (« p » pour parkinsonienne) tandis que les anomalies sous-tentorielles sont plus caractéristiques des AMSc (« c » pour cérébelleuse).

Malgré l'aide apportée par l'IRM dans le diagnostic des AMS, un travail récent montre que l'IRM ne permettait qu'une différenciation de 50 % des cas d'AMSp, traduisant donc un manque de sensibilité et de spécificité [4].

Dans la PSP, l'atrophie corticale, l'élargissement des 4e et 3e ventricules et l'atrophie du mésencéphale sont classiques (figure 11.4). On observe également une augmentation de l'angle interpédonculaire, un hypersignal en T2 du pallidum interne ainsi qu'un discret hypersignal en T2 bordant le putamen. De plus, une atrophie de la lame quadrijumelle et un hypersignal T2 de celle-ci et de la région périaqueducale sont parfois rencontrés et alors évocateurs de la PSP. Les aspects contrastés en IRM en coupe sagittale entre d'une part l'atrophie des pédoncules cérébraux et de la lame quadrijumelle et d'autre part la relative préservation du pont ont conduit certains auteurs à proposer un terme imagé : le signe du colibri ou « *humingbird sign* » en anglais [7], encore appelé le signe du pingouin royal ou « *king penguin sign* » en anglais [8]. Ce signe s'avère utile dans la pratique clinique mais peut bien sûr faire défaut au stade précoce de la maladie.

Un travail récent montre que, pour la PSP et l'AMS, il existe une bonne corrélation :

- entre les symptômes cérébelleux et les anomalies IRM pontiques et cérébelleuses ;
- entre le syndrome parkinsonien et les anomalies putaminales ;
- entre les troubles oculomoteurs et le degré d'atteinte du mésencéphale [5].

Dans la DCB, le signe le plus spécifique est le caractère très asymétrique de l'atrophie corticale pariétale et de l'élargissement de la scissure de Rolando. Ces signes sont controlatéraux aux signes cliniques.



Figure 11.3. Images IRM T1 du tronc cérébral. Coupes sagittales.
Mise en évidence d'une atrophie pontique dans une atrophie multisystématisée. **a**. Absente. **b**. Minime. **c**. Sévère.
D'après Vérin et Broussolle [4].

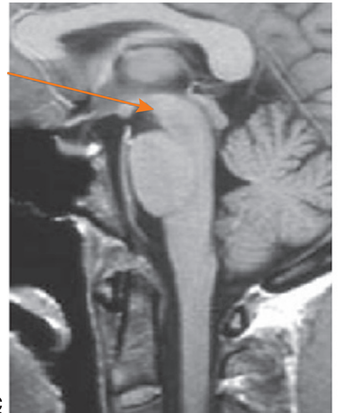





Figure 11.4. Images IRM T1 du tronc cérébral. Coupes sagittales.
a. Aspect normal du mésencéphale. **b.** Atrophie mésencéphalique modérée dans une paralysie supranucléaire progressive. **c.** Atrophie mésencéphalique sévère dans une paralysie supranucléaire progressive.
D'après Vérin et al. [6].

Plusieurs travaux en IRM volumétrique et en IRM de diffusion ont été réalisés ces dernières années dans le but de rechercher des indices IRM plus sensibles au stade précoce de la maladie pour le diagnostic différentiel entre AMS, PSP, DCB et maladie de Parkinson.

Les mesures IRM quantitatives de surface ou volumétriques de l'atrophie cérébrale entre différents groupes de patients souffrant de syndrome parkinsonien « plus » permettent de retenir des aspects significatifs pour chacune des principales entités [9–12]. Ainsi, l'atrophie du pont et des pédoncules cérébelleux moyens est plus particulière à l'AMS ; l'atrophie des pédoncules cérébraux et des pédoncules cérébelleux supérieurs est l'apanage de la PSP ; le rapport de surface (en coupes axiales) du mésencéphale sur le pont rend plus sensible la différenciation entre PSP et AMS ; enfin, l'index d'asymétrie de surface hémisphérique différencie la DCB des deux autres syndromes parkinsoniens « plus ». Il convient de noter cependant que la limite de ces études est leur lourdeur et le fait qu'il y ait des recoupements pour certains patients entre les différents groupes.

Les techniques d'IRM de diffusion (DWI) ont été utilisées ces dernières années à la recherche de signes plus spécifiques permettant de distinguer les syndromes parkinsoniens « plus » entre eux et la maladie de Parkinson. La DWI permet de visualiser des lésions de microstructures cérébrales, en mesurant le coefficient apparent de diffusion (« *apparent diffusion coefficient* » ou ADC en anglais) qui est augmenté en cas de processus dégénératif. Les principaux résultats sont une augmentation de l'ADC dans le pédoncule cérébelleux moyen dans l'AMSp et dans le pédoncule cérébelleux supérieur dans la PSP [13–16]. Cependant, des recouvrements des valeurs sont observés entre les groupes de patients, et il faudra peut-être attendre les résultats d'études en cours utilisant des appareils IRM à très haut champ (3 T et plus).

Autres diagnostics différentiels

Dans le tremblement essentiel, aucune anomalie morphologique n'est visible en IRM ou en scanner X, de sorte que ces examens ne sont pas nécessaires. Dans la maladie de Huntington qui peut se présenter sous une forme akinétorigide, notamment chez le sujet jeune, l'IRM montre une atrophie du noyau caudé, mais aussi du putamen, associée à un stade plus avancé à une atrophie cortico-sous-corticale plus ou moins marquée [9]. Des hypersignaux de la partie postérieure du putamen sur des examens d'IRM en T2 ont aussi été rapportés.

Échographie de la substance noire

En marge des travaux en IRM, nous mentionnerons brièvement les études in vivo en échographie de la substance noire qui ont été développées ces dernières années notamment en Allemagne. Celles-ci révèlent une hyperéchogénicité de la substance noire dans la maladie de Parkinson.

Ces travaux restent du domaine de la recherche et ne connaissent pas encore de développement en routine [17].

Imagerie fonctionnelle en TEP, TESP et IRMf

Outils

Étude du système dopaminergique

Grâce à différents traceurs et ligands, la TEP et la TESP permettent d'étudier à la fois les versants pré- et postsynaptique de la synapse dopaminergique nigrostriatale, mais également la dégénérescence des autres voies dopaminergiques mésocorticales. Le versant présynaptique est exploré en TEP avec la [^{18}F]-fluoro-lévodopa ou [^{18}F]-dopa, dont le taux de capture striatale est corrélé à la densité cellulaire des neurones dopaminergiques de la substance noire et à l'activité de la dopa-décarboxylase qui transforme la lévodopa en dopamine. Plus récemment sont apparus en TEP et en TESP des traceurs du site de recapture présynaptique de la dopamine (sites du transporteur de la dopamine), dont les plus utilisés en TESP sont le [^{123}I]-β-CIT et surtout le [^{123}I]-FP-β-CIT ou DaTSCAN®. Le versant postsynaptique est exploré avec des ligands se fixant sur les récepteurs dopaminergiques tels que le [^{11}C]-SCH-23390 (récepteurs D_1), le [^{11}C]-raclopride (récepteurs D_2/D_3) ou le 11C-PHNO (récepteurs D_3).

Mesure de la perfusion cérébrale et du métabolisme

Les traceurs radioactifs les plus utilisés pour la mesure du débit sanguin cérébral sont en TEP l'$H_2^{15}O$ injecté par voie intraveineuse et en TESP le [^{133}Xe] inhalé. Les méthodes d'activation consistent à mesurer avec la TESP, la TEP ou l'IRMf les modifications de débit sanguin cérébral régional durant la réalisation d'une tâche motrice ou cognitive. L'étude du métabolisme énergétique utilise la consommation de 18F-FDG.

Autres traceurs

De nombreux traceurs et ligands ont été explorés en TEP dans la maladie de Parkinson, permettant l'étude de circuits neuronaux impliquant d'autres neurotransmetteurs tels que la sérotonine ([^{11}C]-WAY-100635 et [^{11}C]-McGN5652) ou l'acétylcholine ([^{11}C]-PMP et [^{123}I]-IBVM), ou d'appréhender les mécanismes physiopathologiques à l'origine des complications motrices (ligands des récepteurs aux opioïdes, [^{11}C]-diprénorphine) ou la place des phénomènes inflammatoires dans la dégénérescence neuronale ([^{11}C]-PK-11195). Le [^{11}C]-PIB est un marqueur de la plaque amyloïde. Le tableau 11.1 résume ces données.

Apports dans la maladie de Parkinson idiopathique

Étude du système dopaminergique

Plusieurs équipes ont montré, dans la maladie de Parkinson, une diminution importante de la capture striatale de la [^{18}F]-dopa, reflet de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Cette réduction est asymétrique, prédomine dans le putamen, est corrélée à la sévérité des signes moteurs ainsi qu'à leur asymétrie et permet un suivi longitudinal de l'évolution de la dégénérescence [18]. Ces résultats sont observés dans les formes sporadiques de la maladie de Parkinson, mais aussi dans les formes génétiques [19]. Cet examen permet de confirmer la dégénérescence dopaminergique, y compris à un stade présymptomatique. Toutefois, aux stades initiaux de la maladie, cet examen minore la perte dopaminergique réelle traduisant une probable hyperactivité compensatrice de la dopa-décarboxylase [20]. Ceci est notamment responsable de l'augmentation de la captation de [^{18}F]-dopa au niveau du cortex préfrontal, du gyrus cingulaire antérieur et du pallidum interne en début de maladie [21]. La TEP au [^{18}F]-dopa reste un examen de recherche tandis que l'[I^{123}]-β-CIT en TESP (DaTSCAN®) a connu un développement majeur en routine. Le DaTSCAN® a deux indications reconnues dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit :

- du diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens dégénératifs ;
- du diagnostic différentiel entre démence à corps de Lewy et maladie d'Alzheimer.

En pratique, la captation du traceur est diminuée en cas de dégénérescence nigrostriée (maladie de

Tableau 11.1
Principaux traceurs TEP et TESP utilisés dans la maladie de Parkinson et autres pathologies du mouvement.

Traceurs		Type	Intérêts	Limites
Dopaminergiques Présynaptiques	[18F]-dopa	TEP	– Mise en évidence de la dégénérescence dopaminergique – Permet de distinguer un tremblement atypique, un syndrome parkinsonien postneuroleptique ou psychogène d'un syndrome parkinsonien dégénératif – Permet un suivi longitudinal en recherche	– Sous-estime la déplétion dopaminergique – Ne distingue pas une maladie de Parkinson d'une AMS ou d'une PSP – Peu accessible – Outil de recherche
	[123 I]-FP-β-CIT (DaTSCAN®)	TESP	– Mise en évidence de la dégénérescence dopaminergique – Dans le cadre de l'AMM : permet de distinguer un tremblement atypique d'un syndrome parkinsonien dégénératif – Permet un suivi longitudinal en recherche – Accessible	– Coût – Analyse non quantitative – Ne distingue pas les différents syndromes parkinsoniens
Dopaminergiques Postsynaptiques	[11C]-raclopride	TEP	– Distingue les syndromes parkinsoniens « plus » de la maladie de Parkinson	– Peu accessible – Outil de recherche – Se méfier de l'interaction avec les traitements dopaminergiques
	[11C]-PHNO	TEP	Ligand des récepteurs dopaminergiques D_3	
	IBZM	TESP	– Distingue les syndromes parkinsoniens « plus » de la maladie de Parkinson	– Peu accessible – Outil de recherche – Se méfier de l'interaction avec les traitements dopaminergiques
Étude de métabolisme	FDG	TEP	– Permet de distinguer la maladie de Parkinson (métabolisme normal) des autres syndromes parkinsoniens (hypométabolisme)	– Peu accessible
Étude des débits sanguins cérébraux	$H_2{}^{15}O$	TEP	– Mise en évidence des anomalies d'activation de la maladie de Parkinson : • hypoactivation de l'aire motrice supplémentaire, cortex préfrontal dorsolatéral et cingulaire • hyperactivation cérébello-pariéto-prémotrice	– Recherche – Pas d'intérêt en routine
Étude de la plaque amyloïde	[11C]-PIB	TEP	– Analyse des dépôts amyloïdes	– Recherche – Intérêts futurs pour le diagnostic différentiel entre Alzheimer, démence à corps de Lewy et démence parkinsonienne
Étude des phénomènes inflammatoires	[11C]-PK-11195	TEP	– Analyse de l'activation microgliale	– Recherche – Pas de place en routine
Étude de la transmission opioïde	[11C]-diprénor-phine	TEP	– Analyse de la libération d'opioïdes	– Recherche – Pas de place en routine

Parkinson ou syndromes parkinsoniens « plus ») et normale en dehors (tremblement essentiel, syndrome parkinsonien vasculaire, postneuroleptique, psychogène), et ce avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % [22,23] (figure 11.5). De plus, dans 90 % des cas, les données d'un examen DaTSCAN® réalisé initialement sont corrélées au diagnostic clinique établi 2 ans plus tard [24]. Il existe toutefois des cas où, malgré un diagnostic clinique de syndrome parkinsonien, l'examen est normal. Ces cas ont été dénommés SWEDDS (*subjects with scans without evidence of dopamine deficiency*), mais leur suivi révèle qu'il s'agit certainement de dystonie tremblante [25]. Cet examen permet ainsi de corriger des erreurs de diagnostic et d'obtenir un diagnostic plus précocement, mais il ne remplace en aucune manière l'approche clinique. De plus, il faut rappeler que cet examen ne permet pas de distinguer la maladie de Parkinson des syndromes parkinsoniens « plus ».

De manière intéressante, l'amélioration des signes moteurs mais aussi la sévérité des dyskinésies sont proportionnelles à la quantité de dopamine libérée [26]. De plus, les dyskinésies et fluctuations motrices sont corrélées à un turn-over plus rapide de la libération de dopamine et à une baisse de densité des terminaisons dopaminergiques [27–28].

L'existence d'une corrélation entre troubles cognitifs et lésions dopaminergiques reste discutée dans la maladie de Parkinson. Certains travaux en TEP ont montré un lien entre l'importance des troubles cognitifs dysexécutifs et celle de la réduction de captation de la [^{18}F]-dopa au niveau du noyau caudé, du striatum ventral, du cortex frontal et du gyrus cingulaire antérieur, tandis que d'autres ne retrouvent aucune corrélation [29]. Le syndrome dysexécutif est par ailleurs lié à une diminution de libération de dopamine au niveau du noyau caudé [30].

Plus récemment, des travaux ont montré un lien entre dépression, apathie, anxiété et lésions dopaminergiques notamment mésocorticolimbiques [31–33]. Inversement, le syndrome de dysrégulation dopaminergique et les troubles de contrôle des impulsions sont liés à une sensibilisation du système dopaminergique associant augmentation de la densité des récepteurs dopaminergiques et de la capacité de libération de dopamine [34–35].

Les études TEP du système dopaminergique permettent par ailleurs d'analyser le cours évolutif de la maladie. Ce type d'approche a ainsi suggéré que le ropinirole et le pramipexole, deux agonistes dopaminergiques, pourraient à la différence de la lévodopa ralentir la progression de la dégénérescence des neurones dopaminergiques lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie au long cours [36]. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence d'une part du fait de l'absence de groupe placebo et d'autre part du manque de corrélation entre les données d'imagerie et les données cliniques.

Au niveau post-synaptique, chez les patients parkinsoniens de novo non traités, le taux de liaison du [^{11}C]-raclopride est retrouvé normal ou augmenté dans le putamen et normal dans le noyau caudé [37]. Cette augmentation est généralement interprétée comme un mécanisme compensateur en début de maladie. Les ligands des récepteurs dopaminergiques D_3 montrent de plus une augmentation de densité de ces récepteurs au niveau du putamen moteur mais une baisse de celle-ci au niveau des régions limbiques (striatum ventral) [38]. Cette diminution est corrélée à un risque de dépression. Chez le patient évolué recevant au long cours des traitements dopaminergiques, le taux de liaison est normal dans le putamen et diminué dans le noyau caudé, ceci étant principalement lié à l'action de ces traitements sur la biodisponibilité des récepteurs dopaminergiques [39].

Conséquences fonctionnelles de la déplétion dopaminergique

Lors d'une tâche motrice

Lors de la réalisation d'une tâche motrice unimanuelle chez des patients parkinsoniens est mis en évidence un défaut d'activation du noyau lenticulaire, ainsi que du gyrus cingulaire antérieur, de l'aire motrice supplémentaire et du cortex préfrontal dorsolatéral, trois sites de projection des ganglions de la base [40]. Ces hypoactivations sont corrigées lorsque les patients ne sont plus bradykinétiques sous l'effet de l'administration d'apomorphine [40]. Parallèlement, les patients parkinsoniens recrutent des circuits moteurs accessoires, notamment cérébello-pariéto-prémoteurs, qui pourraient correspondre à un mécanisme compensateur de la

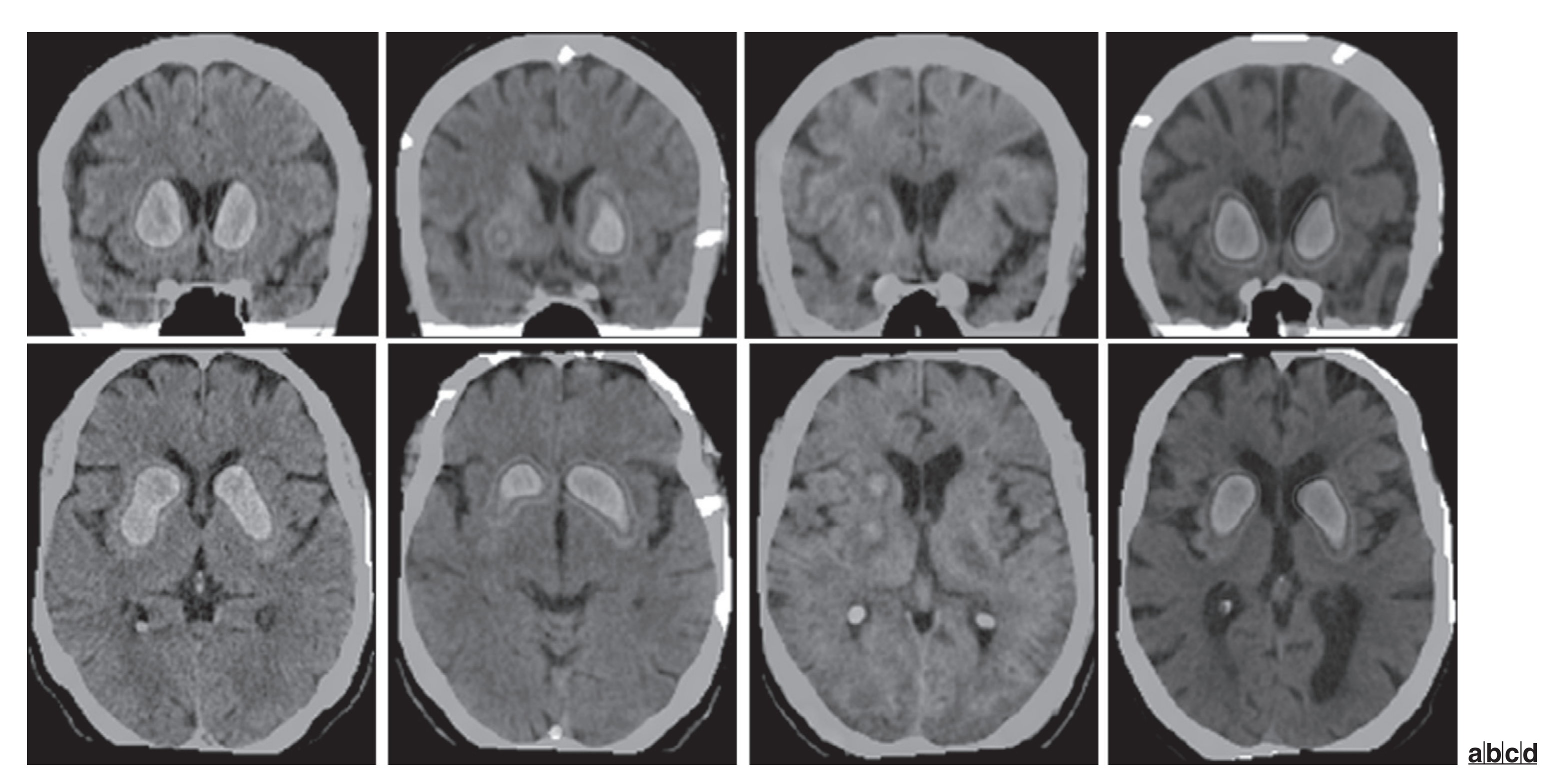


Figure 11.5. Images TESP [^{123}I]-FP-β-CIT en coupes axiales et coronales superposées sur des images de scanner X acquises simultanément.
a. Fixation normale du traceur au niveau striatal dans le cadre d'un syndrome parkinsonien postneuroleptique (post-NL). **b.** Hypofixation asymétrique avec gradient antéropostérieur dans le cadre d'une maladie de Parkinson (MP). **c.** Hypofixation majeure dans le cadre d'une démence à corps de Lewy (DCL). **d.** Fixation normale dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer.
Examens fournis par le Pr. Christian Scheiber (CHU de Lyon).
NB : cette figure est reproduite en couleur en fin d'ouvrage ; voir page 230.

bradykinésie ou simplement être le reflet d'un défaut de sélectivité de l'activation corticale [41–42]. De manière intéressante, les anomalies d'activation dépendent étroitement de la tâche et, lorsque la tâche devient suffisamment complexe ou en situation d'urgence motrice, les parkinsoniens sont capables de recruter ces régions hypoactivées pour exécuter l'action [43–44].

L'amélioration du syndrome akinétorigide par la stimulation du noyau sous-thalamique est associée à une correction des défauts d'activation décrits précédemment, notamment au niveau de l'AMS et du cortex préfrontal dorsolatéral [45]. En parallèle, une réduction d'activation des circuits moteurs accessoires est observée. En ce qui concerne plus spécifiquement le tremblement, le rôle du cervelet a été souligné par plusieurs études montrant notamment que la stimulation thalamique, qui supprime le tremblement, réduit dans le même temps l'activation du cervelet. Très récemment, il a été montré que la stimulation du noyau pédonculopontin dans le cadre de troubles de la marche résistant à la lévodopa entraînait une augmentation de perfusion du tronc cérébral, du thalamus, du cervelet, du cortex moteur primaire et de l'aire motrice supplémentaire [46].

Lors d'une tâche cognitive

Lors d'une tâche utilisant la mémoire de travail spatiale, une réduction d'activation pallidale et une hyperactivation du cortex préfrontal, pariétal et cingulaire sont notées, mais sans que cela soit corrélé à une amélioration des performances [47]. En effet, lorsque les patients parkinsoniens mettent en jeu leur mémoire de travail, le recrutement cortical augmente de façon parallèle au taux d'erreurs.

L'impact des traitements chirurgicaux sur les troubles cognitifs des patients parkinsoniens a également été étudié. La stimulation sous-thalamique a un effet délétère sur la réalisation de tâches impliquant l'inhibition de réponses automatiques ou inappropriées ou la sélection de réponses, avec simultanément une diminution d'activation préfrontale ou cingulaire antérieure [48]. Ceci souligne les conséquences opposées de la stimulation sous-thalamique sur les circuits moteurs et associatif ou limbique. Ceci est aussi illustré par les modifications du comportement (manie ou apathie) observées chez certains malades après stimulation du noyau subthalamique (NST) et en rapport avec des dysfonctionnements de réseaux préfrontaux-cingulaires [48].

Études métaboliques

La majorité des études métaboliques en TEP utilisent le [^{18}F]-désoxy-glucose (FDG) et ne montrent pas d'anomalie métabolique au niveau du striatum dans la maladie de Parkinson. Toutefois, les analyses de covariance révèlent chez des patients parkinsoniens non déments deux profils d'anomalie métabolique : un profil lié aux troubles moteurs et associant une augmentation du métabolisme au niveau du noyau sous-thalamique, du pallidum interne et du cortex moteur primaire à une diminution au niveau préfrontal et pariétal, et un profil associé aux troubles dysexécutifs et caractérisé par un hypométabolisme frontopariétal et un hypermétabolisme cérébelleux [49]. Chez les patients déments, un hypométabolisme dans les régions associatives pariétales postérieures et temporales est décrit, comme dans la maladie d'Alzheimer. De plus, des données récentes ont mis en évidence un hypométabolisme au niveau du cortex prémoteur tandis que le métabolisme est normal ou augmenté au niveau du thalamus.

Apport d'autres traceurs

La réduction de captation de [^{11}C]-WAY-100635 au niveau du raphé souligne l'existence de lésions sérotoninergiques dans la maladie de Parkinson. En cas de dépression, la diminution de captation du [^{11}C]-WAY-100635 s'étend au cortex. Toutefois, le rôle des lésions sérotoninergiques dans la dépression parkinsonienne n'est pas totalement établi, puisqu'une étude récente a montré une augmentation de la densité des terminaisons sérotoninergiques chez des parkinsoniens déprimés [50]. L'augmentation de libération d'opioïde (enképhaline et diprénorphine) au niveau du striatum en cas de dyskinésies permettrait de rendre compte par un phénomène de compétition de la diminution de la fixation de [^{11}C]-diprénorphine observée en TEP. Enfin, le rôle des phénomènes inflammatoires et notamment de l'activation microgliale dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques a également été mis en évidence

via une augmentation de captation de [^{11}C]-PK-11195 au niveau de la substance noire et du pallidum. L'étude du système cholinergique montre enfin que la démence parkinsonienne s'accompagne d'une atteinte corticale diffuse [51].

Diagnostic différentiel

Syndromes parkinsoniens acquis d'origine non dégénérative

L'étude par TEP de patients intoxiqués par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine (MPTP) [substance toxique entraînant une dégénérescence dopaminergique et un syndrome parkinsonien] mais restés asymptomatiques a montré une réduction de captation de la [^{18}F]-dopa traduisant la dégénérescence dopaminergique. La moitié de ces patients étaient devenus symptomatiques 10 ans plus tard, avec parallèlement en TEP une progression de la dégénérescence dopaminergique [52]. Toutefois, les lésions ne sont pas exactement superposables à celles de la maladie de Parkinson puisqu'il n'est pas retrouvé, contrairement à ce qui est observé dans la maladie de Parkinson, de gradient antéropostérieur (putamen plus atteint que le caudé) ni d'asymétrie de fixation striatale de [^{18}F]-dopa. En cas de syndromes parkinsoniens postneuroleptiques vasculaire ou psychogène, il n'existe pas de réduction de fixation striatale de [I^{123}]-β-CIT [23].

Syndromes parkinsoniens dégénératifs

Dans l'AMS, les études en TEP ont révélé une diminution du métabolisme de repos dans le noyau caudé, le putamen, le cortex cérébral et le cervelet. Les lésions dopaminergiques se traduisent par une diminution nette de la capture de [^{18}F]-dopa de même importance dans le putamen et le noyau caudé, ce qui est différent de l'atteinte préférentielle du putamen observée dans la maladie de Parkinson [18]. Cependant, ceci est inconstant, de sorte que l'étude du système dopaminergique présynaptique ne permet pas de trancher entre les deux affections. Des résultats similaires ont été apportés par une étude TESP sur le transporteur de la dopamine.

L'étude des récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 apparaît en comparaison plus sensible pour différencier l'AMS de la maladie de Parkinson idiopathique. En effet, une diminution significative de la fixation spécifique striatale sur les récepteurs dopaminergiques est observée dans l'AMS aussi bien pour le [^{11}C]-SCH-23390 que pour le [^{11}C]-raclopride [37]. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment pour la maladie de Parkinson, les traitements dopaminergiques peuvent entraîner une réduction similaire de fixation du [^{11}C]-raclopride [39].

Dans la PSP, plusieurs travaux en TEP avec le fluorodéoxyglucose (FDG) et en TESP avec mesure de débit sanguin cérébral ont montré une réduction du métabolisme et du débit sanguin cérébral dans le cortex frontal et le striatum de patients ayant une PSP probable [53]. Cependant, ce pattern métabolique n'est pas spécifique de la PSP et ne permet pas de différencier cette affection de l'AMS. La capture striatale de [^{18}F]-dopa ou de traceurs du transporteur de la dopamine est fortement réduite dans la PSP de façon identique dans l'ensemble du striatum [18]. Les travaux portant sur les récepteurs dopaminergiques D_2 montrent par ailleurs une diminution du taux de liaison striatal aussi bien du [^{11}C]-raclopride que de le [^{123}I]-IBZM, traduisant l'atteinte postsynaptique du système dopaminergique [37].

Dans la DCB, la consommation cérébrale de glucose ou d'oxygène est diminuée de façon asymétrique dans les structures corticales, notamment pariétales, ainsi que dans le striatum et le thalamus. Cet hypométabolisme est latéralisé du côté opposé à celui où les signes sont prédominants. La capture striatale de [^{18}F]-dopa est diminuée significativement par rapport à des sujets normaux, et habituellement de façon asymétrique et affectant autant le noyau caudé que le putamen. Là encore, cette diminution asymétrique de fixation de [^{18}F]-dopa n'est pas spécifique, puisqu'elle est également retrouvée dans la maladie de Parkinson.

Dans la démence à corps de Lewy, contrairement à la maladie d'Alzheimer, est notée une dénervation dopaminergique [23]. L'utilisation du [^{11}C]-PIB, un marqueur de la plaque amyloïde, a de plus montré une augmentation diffuse de fixation dans la démence à corps de Lewy, tandis que celle-ci est le plus souvent normale ou uniquement élevée au niveau pontomésencéphalique dans la démence parkinsonienne [54].

Les nombreux exemples fournis dans cet exposé montrent que l'imagerie cérébrale est une aide précieuse pour le diagnostic étiologique des syndromes parkinsoniens ou leur diagnostic différentiel. Elle représente également un apport considérable sur le plan physiopathologique soit pour établir de meilleures corrélations anatomocliniques, soit pour comprendre les mécanismes neurochimiques ou fonctionnels à l'origine des mouvements anormaux. L'imagerie cérébrale apparaît également comme un outil indispensable à la compréhension des mécanismes d'action des stimulations cérébrales profondes.

Bibliographie

[1] Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, et al. MRI evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease. Arch Neurol 1995; 19 : (52) 583–8.

[2] Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson's disease. A potential biomarker of disease status. Neurology 2008; 70 : 1411–7.

[3] Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. Neurology 2009; 72 : 1378–84.

[4] Broussolle E, Vérin M. Apport de l'IRM pour le diagnostic de l'atrophie multi-systématisée. Rev Neurol (Paris) 2002; 158 : 1243–5.

[5] Vérin M, Rolland Y, Payan C, et al. Neuroprotection and natural history in Parkinson Plus Syndromes study (NNIPPS) : results at inclusion of the magnetic resonance imaging (MRI) study in progressive supranuclear palsy (PSP) and multiple system atrophy (MSA). Mov Disord 2005; 20 (Suppl. 10) : P140.

[6] Vérin M, Defebvre L, Delmaire C, et al. Apport de l'IRM pour le diagnostic de paralysie supranucléaire progressive. Rev Neurol (Paris) 2005; 161 : 234–6.

[7] Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. J Neurol Sci 2003; 210 : 57–60.

[8] Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. Neurology 2005; 64 : 2050–5.

[9] Harris GJ, Pearlson GD, Peyser CE, et al. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. Ann Neurol 1992; 31 : 69–75.

[10] Boxer L, Gerschwind MD, Belfor N, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. Arch Neurol 2006; 63 : 81–6.

[11] Nicoletti G, Fera F, Condino F, et al. MRI imaging of middle cerebellar peduncle width : differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease. Radiology 2006; 239 : 825–30.

[12] Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, et al. Longitudinal MRI in progressive nuclear palsy and multiple system atrophy : rates and regions of atrophy. Brain 2006; 129 : 1040–9.

[13] Eckert T, Sailer M, Kaufman J, et al. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive nuclear palsy and healthy controls using magnetization transfert imaging. Neuroimage 2004; 21 : 229–35.

[14] Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Brain 2006; 129 : 2679–87.

[15] Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive nuclear palsy from Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23 : 2370–6.

[16] Rizzo G, Martinelli P, Manners D, et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, multiple system atrophy and Parkinson's disease. Brain 2008; 131 : 2690–700.

[17] Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, et al. Echogenicity of substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. Neuroimage 2003; 18 : 416–22.

[18] Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 1990; 28 : 547–55.

[19] Ribeiro MJ, Thobois S, Lohmann E, et al. A multitracer dopaminergic PET study of young-onset parkinsonian patients with and without parkin gene mutations. J Nucl Med 2009; 50 : 1244–51.

[20] Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, et al. Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. Arch Neurol 2002; 59 : 580–6.

[21] Rakshi JS, Uema T, Ito K, et al. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease. A 3D[(18)F]-dopa-PET study. Brain 1999; 122 : 1637–50.

[22] Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I] -FP-CIT SPECT imaging : the [^{123}I]-FP-CIT Study Group. Mov Disord 2000; 15 : 503–10.

[23] Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. Mov Disord 2003; 18 : 1415–23.

[24] Tolosa E, Vander Borght T, Moreno E. DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. Accuracy of DaTSCAN (123I-Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism : 2-year follow-up of an open-label study. Mov Disord 2007 ; 22 : 2346–51.

[25] Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). Mov Disord 2007 ; 22 (15) : 2210–5.

[26] Pavese N, Evans AH, Tai YF, et al. Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease : a PET study. Neurology 2006 ; 67 : 1612–7.

[27] de la Fuente-Fernández R, Lu JQ, Sossi V, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease : PET evidence of increased dopamine turnover. Ann Neurol 2001 ; 49 : 298–303.

[28] Troiano AR, de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, et al. PET demonstrates reduced dopamine transporter expression in PD with dyskinesias. Neurology 2009 ; 7 : 1211–6.

[29] Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, et al. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. J Neurol Sci 1999 ; 166 : 141–51.

[30] Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, et al. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. Brain 2008 ; 131 : 1294–302.

[31] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease : loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. Brain 2005 ; 128 : 1314–22.

[32] Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. J Nucl Med 2005 ; 46 : 227–32.

[33] Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for PD : predictors, and underlying mesolimbic denervation. Brain 2010 ; 133 (Pt. 4) : 1111–27.

[34] Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. Ann Neurol 2006 ; 59 : 852–8.

[35] Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling : a [11C]-raclopride PET study. Brain 2009 ; 132 : 1376–85.

[36] Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : the REAL-PET study. Ann Neurol 2003 ; 54 : 93–101.

[37] Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Striatal D_2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ^{11}C-raclopride and positron emission tomography. Ann Neurol 1992 ; 31 : 184–92.

[38] Boileau I, Guttman M, Rusjan P, et al. Decreased binding of the D_3 dopamine receptor-preferring ligand [^{11}C]-(+)-PHNO in drug-naive Parkinson's disease. Brain 2009 ; 132 : 1366–75.

[39] Thobois S, Vingerhoets F, Fraix V, et al. Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease : a positron emission tomographic study. Arch Neurol 2004 ; 61 : 1705–9.

[40] Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. Ann Neurol 1992 ; 32 : 749–57.

[41] Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. Brain 1997 ; 120 : 963–76.

[42] Turner RS, Grafton ST, McIntosh AR, et al. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. Neuroimage 2003 ; 19 : 163–79.

[43] Catalan MJ, Ishii K, Honda M, et al. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. Brain 1999 ; 122 : 483–95.

[44] Ballanger B, Baraduc P, Broussolle E, et al. Motor urgency is mediated by the contralateral cerebellum in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 ; 79 : 1110–6.

[45] Limousin P, Greene J, Pollak P, et al. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. Ann Neurol 1997 ; 42 : 283–91.

[46] Ballanger B, Lozano AM, Moro E, et al. Cerebral blood flow changes induced by pedunculopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease : a [(15) O] H_2O PET study. Hum Brain Mapp 2009 ; 30 : 3901–9.

[47] Owen AM, Doyon J, Dagher A, et al. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. Brain 1998 ; 121 : 949–65.

[48] Ballanger B, Jahanshahi M, Broussolle E, et al. PET functional imaging of deep brain stimulation in movement disorders and psychiatry. J Cereb Blood Flow Metab 2009 ; 29 : 1743–54.

[49] Huang C, Tang C, Feigin A, et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. Brain 2007 ; 130 : 1834–46.

[50] Boileau I, Warsh JJ, Guttman M, et al. Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease : a preliminary PET study with [^{11}C]-DASB. Mov Disord 2008 ; 23 : 1776–80.

[51] Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease : functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. Neurology 2005; 65 : 1716–22.

[52] Vingerhoets FJ, Snow BJ, Tetrud JW, et al. Positron emission tomographic evidence for progression of human MPTP-induced dopaminergic lesions. Ann Neurol 1994; 36 : 765–70.

[53] Blin J, Baron JC, Dubois B, et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. Arch Neurol 1990; 47 : 747–52.

[54] Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [^{11}C] PIB positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79 : 1331–8.

Chapitre 12

Stratégies médicamenteuses antiparkinsoniennes

M. Vérin

À l'instar des traitements chirurgicaux, en particulier la stimulation cérébrale profonde, la stratégie médicamenteuse antiparkinsonienne a notablement progressé ces dernières années du fait d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Même si la maladie ne se résume pas à une dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée, l'essentiel du traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique. Il s'agit d'un traitement symptomatique. Les causes de la neurodégénérescence au cours de cette maladie demeurant inconnues à l'heure actuelle, ni la prévention de la maladie, ni le ralentissement de sa progression par le contrôle de la mort neuronale dopaminergique (neuroprotection) ne sont en pratique à l'ordre du jour.

De manière physiologique, les neurones dopaminergiques du locus niger projetant vers le striatum activent les neurones striataux porteurs de récepteurs dopaminergiques D_1 et inhibent les cellules porteuses des récepteurs D_2. Les neurones cholinergiques striataux sont également sous l'influence inhibitrice de la voie nigrostriée. Les neurones porteurs des récepteurs D_1 projettent en retour vers le pallidum interne qu'ils inhibent (voie directe). Les cellules striatales porteuses de récepteurs D_2 font, elles, relais dans le pallidum externe puis le noyau sous-thalamique pour atteindre le pallidum interne sur lequel elles exercent un contrôle excitateur (voie indirecte).

Au cours de la maladie de Parkinson, du fait du déficit dopaminergique, le pallidum interne est ainsi à la fois désinhibé par la réduction du tonus dopaminergique D_1 et activé par la réduction du tonus dopaminergique D_2. Les projections GABAergiques du pallidum interne vers le thalamus moteur inhibent la voie thalamocorticale. Cette inhibition excessive est supposée être à l'origine de la symptomatologie parkinsonienne, en particulier l'akinésie (voir le chapitre 4).

Pour compenser le déficit dopaminergique, plusieurs options existent, ne s'excluant pas mutuellement :

- apporter de la lévodopa exogène ;
- stimuler directement les récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques) ;
- réduire le catabolisme de la dopamine (inhibiteurs enzymatiques).

Une option accessoire, longtemps privilégiée avant l'avènement de la dopathérapie, consiste à inhiber les interneurones cholinergiques striataux désinhibés par la diminution du tonus dopaminergique (anticholinergiques antimuscariniques).

La pharmacopée antiparkinsonienne comporte les médicaments agissant sur le système dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques, inhibiteurs du catabolisme de la dopamine) et les médicaments non dopaminergiques (anticholinergiques et médicaments agissant sur d'autres neurotransmetteurs).

Moyens thérapeutiques disponibles en France

Lévodopa

Pharmacocinétique

La dopamine elle-même ne passe pas la barrière hématoencéphalique (BHE). Seul son précurseur

lévogyre, la lévodopa, est utilisé en thérapeutique, car il est absorbé par le tube digestif et passe la BHE.

Tube digestif

La lévodopa est absorbée essentiellement dans le duodénum. Le ralentissement de la vidange gastrique, fréquent dans la maladie de Parkinson, retarde son absorption. Elle est décarboxylée sur la paroi digestive pour être transformée en dopamine. L'adjonction d'inhibiteurs de la dopadécarboxylase ne passant pas la BHE (carbidopa ou bensérazide) permet de réduire de plus de 4 fois la dose thérapeutique de lévodopa, tout en limitant de manière notable la sévérité des effets indésirables périphériques. La lévodopa est absorbée de manière active au niveau de la paroi intestinale, en compétition avec les autres acides aminés neutres tels que l'alanine. La teneur protéique de l'alimentation est donc susceptible d'influencer l'absorption de la lévodopa.

Circulation sanguine

Le pic plasmatique de la lévodopa est atteint en 1 à 2 heures. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 90 minutes.

Barrière hématoencéphalique

Seule la lévodopa passe la BHE, selon un mécanisme de transport compétitif avec les acides aminés neutres. La dopamine ne passe pas la BHE.

Métabolisme intracérébral

La lévodopa est captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigrostriataux où elle est décarboxylée en dopamine pour être intégrée dans les vésicules synaptiques. Une fois libérée dans la fente synaptique, elle se fixe sur les récepteurs dopaminergiques D_1 ou D_2. Dans les formes évoluées de la maladie de Parkinson, lorsque les terminaisons dopaminergiques sont rares, la décarboxylation de la lévodopa en dopamine s'effectue au niveau de la glie et de terminaisons sérotoninergiques et peptidiques riches en décarboxylase.

Un transport actif spécifique recapte ensuite une fraction de la dopamine présente dans la fente synaptique de la terminaison nigrostriatale. L'autre fraction est catabolisée dans la glie (monoamine oxydase B [MAO B]) et les terminaisons dopaminergiques (catéchol-O-méthyltransférase [COMT]).

Pharmacologie et mécanismes d'action

Action centrale, effets indésirables centraux

L'administration de lévodopa augmente le tonus dopaminergique striatal avec pour corollaire l'amélioration de la triade symptomatique parkinsonienne : akinésie, rigidité, tremblement. Le système mésocorticolimbique est également stimulé, ce qui pourrait rendre compte de certains effets adverses comportementaux (hallucinations, délire interprétatif, confusion, augmentation de la libido, jeux pathologiques). Enfin, elle inhibe la sécrétion de prolactine sur l'axe hypothalamohypophysaire. L'induction des dyskinésies a été traitée dans le chapitre 5. Même s'il n'a jamais été confirmé formellement chez l'homme, il faut rappeler l'existence de l'effet de « *priming* » chez le singe MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine), modèle animal de la maladie de Parkinson [1]. Il apparaît qu'une première exposition à la lévodopa, même de courte durée, favorise à distance l'émergence de dyskinésies dès la réintroduction de la dopathérapie. Une sédation est parfois observée à l'acmé de l'effet de la lévodopa. Un sevrage brutal expose à un tableau clinique grave, analogue au syndrome malin des neuroleptiques.

Action périphérique, effets indésirables périphériques

Aux doses thérapeutiques, la dopamine née de la fraction de lévodopa décarboxylée en périphérie stimule les récepteurs dopaminergiques artériels et peut être à l'origine d'une hypotension orthostatique. À forte dose, elle peut être responsable de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension (stimulation des récepteurs adrénergiques cardiovasculaires). La dopamine stimule par ailleurs les récepteurs dopaminergiques de l'area postrema située en deçà de la BHE au niveau bulbaire. Elle est responsable de nausées et vomissements bien contrôlés par la prise de dompéridone, neuroleptique ne passant pas la BHE aux doses thérapeutiques (inférieures à 60 mg/j).

Spécialités (tableau 12.1)

La lévodopa est le médicament le plus utilisé, le mieux toléré, et dont l'effet moteur est le meilleur. Elle est commercialisée en association à un

inhibiteur de la dopadécarboxylase (bensérazide ou carbidopa). Elle est également disponible en association à la fois à la carbidopa et à un inhibiteur de la COMT (ICOMT) [entacapone]. Avec la forme standard de lévodopa, le délai d'action est en moyenne de 30 minutes à 1 heure, et la durée de la réponse clinique de 1 à quelques heures. Il existe cependant d'importantes variations d'un patient à un autre, mais également chez un même patient d'un jour à l'autre sans que les mécanismes de ces variations soient clairement élucidés. Avec les formes à libération prolongée, l'absorption est lente. L'effet clinique est retardé et moindre, nécessitant fréquemment de plus fortes doses qu'avec la forme standard pour un même effet moteur [2]. La durée d'action n'est que modérément prolongée. Avec la forme dispersible, l'absorption est plus rapide, avec réduction du délai d'action, mais la durée d'action est réduite. Les formes associées à un ICOMT ont un effet clinique plus prolongé que les formes standard.

Interactions médicamenteuses

Les neuroleptiques antagonisent l'effet de la lévodopa. Les IMAO non sélectifs sont susceptibles de provoquer une hypertension artérielle sévère. Les hypotenseurs potentialisent l'hypotension orthostatique induite par la lévodopa.

Contre-indications

Les seules contre-indications à respecter en pratique sont les pathologies psychotiques et l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.

Posologie

Elle varie de 150 à plusieurs grammes, en fonction de la durée d'évolution de la maladie, mais également de facteurs individuels (absorption, catabolisme, volume de diffusion, etc.). Une posologie aux alentours de 500 mg/j est considérée comme moyenne. Au-delà de 1000 mg/j, il s'agit d'une forte posologie.

Agonistes dopaminergiques

(tableau 12.2)

Caractéristiques communes

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine. Une fois absorbés, ils ne subissent pas dans un premier temps de modification chimique, et stimulent directement les récepteurs dopaminergiques, tant centraux que périphériques. Leurs effets cliniques et biologiques sont donc identiques à ceux de la lévodopa. Ils partagent une capacité plus particulière à stimuler les récepteurs D_2, une demi-vie plus longue que celle de la lévodopa, un risque moindre que la lévodopa d'induire des dyskinésies à long terme. Ils diffèrent cependant sur leur affinité respective pour des sous-types de récepteurs dopaminergiques (en particulier D_1, D_2 et D_3). L'intérêt en thérapeutique de ces particularités pharmacologiques demeure à l'heure actuelle débattu. Seules la demi-vie et la durée d'action semblent avoir un intérêt en pratique clinique par rapport à la lévodopa.

Dans toutes les études comparatives, l'effet moteur bénéfique des agonistes apparaît moindre que celui de la lévodopa. Ils partagent les mêmes effets indésirables, mais avec une plus grande sévérité, probablement du fait de la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques et de leur demi-vie plus longue. Les nausées, l'hypotension orthostatique, les hallucinations et troubles du comportement (cauchemars puis hallucinations diurnes, psychose délirante, voire confusion) sont plus fréquents et plus sévères sous agonistes que sous lévodopa. Cette remarque est également valable en ce qui concerne la sédation voire la somnolence, même si elles ont été plus souvent décrites avec les agonistes non ergotés. Comme pour la lévodopa, le sevrage doit être progressif, quel que soit l'agoniste utilisé, sous peine d'induire un état hypertonique équivalent d'un syndrome malin des neuroleptiques. Il faut également noter le risque de survenue de troubles du contrôle de l'impulsivité sous forme de jeux pathologiques, d'achats compulsifs, d'hypersexualité ou de compulsions alimentaires (développés dans le chapitre 8), particulièrement chez les sujets jeunes traités par de fortes posologies. Les patients et leurs conjoints doivent être impérativement avertis de ces effets secondaires potentiels.

Compte tenu des effets indésirables communs à tous les agonistes, les mêmes règles de mise en route doivent être respectées quel que soit l'agoniste choisi :

- ne pas prescrire chez le sujet âgé ou en cas de troubles cognitifs ;
- titration très progressive ;
- association systématique lors de la titration à la dompéridone (60 mg par jour), afin d'éviter les

Tableau 12.1
Les différentes présentations de la lévodopa en France en 2005.

Dénomination	Dosage (mg)	Spécialité	Laboratoire	Galénique
Lévodopa Bensérazide	50 12,5	Modopar® 62,5	Roche	Gélule standard
Lévodopa Bensérazide	100 25	Modopar® 125	Roche	Gélule standard
Lévodopa Bensérazide	200 50	Modopar® 250	Roche	Gélule standard
Lévodopa Bensérazide	100 25	Modopar® 125 LP	Roche	Gélule à libération prolongée
Lévodopa Bensérazide	100 25	Modopar® 125 dispersible	Roche	Comprimé sécable pour suspension buvable
Lévodopa Carbidopa	100 10	Sinemet® 100	Dupont Pharma	Comprimé sécable
Lévodopa Carbidopa	250 25	Sinemet® 250	Dupont Pharma	Comprimé sécable
Lévodopa Carbidopa	100 25	Sinemet® LP 25/100	Dupont Pharma	Comprimé sécable à libération prolongée
Lévodopa Carbidopa	200 50	Sinemet® LP 50/200	Dupont Pharma	Comprimé sécable à libération prolongée
Lévodopa Carbidopa Entacapone	50 12,5 200	Stalévo® 50	Novartis	Comprimé
Lévodopa Carbidopa Entacapone	75 18,75 200	Stalévo® 75	Novartis	Comprimé
Lévodopa Carbidopa Entacapone	100 25 200	Stalévo® 100	Novartis	Comprimé
Lévodopa Carbidopa Entacapone	125 31,25 200	Stalévo® 125	Novartis	Comprimé
Lévodopa Carbidopa Entacapone	150 37,5 200	Stalévo® 150	Novartis	Comprimé
Lévodopa Carbidopa Entacapone	200 50 200	Stalévo® 200	Novartis	Comprimé

Tableau 12.2
Les différentes présentations des agonistes dopaminergiques en France.

	Dénomination	Dosage	Spécialité	Laboratoire	Posologie	Nombre de prises
Ergotés	Bromocriptine	Comprimé sécable 2,5 mg	Parlodel®	Novartis	7,5 à 30 mg/j	3
		Gélule 5 mg	Bromo-kin®	Irex		
		Gélule 10 mg				
	Pergolide	Comprimé sécable 0,01 mg	Célance®	Lilly	0,75 à 5 mg/j	3
		Comprimé sécable 0,25 mg				
		Comprimé sécable 1 mg				
	Lisuride	Comprimé sécable 0,2 mg	Dopergine®	Schering	0,8 à 5 mg/j	3 à 4
		Comprimé sécable 0,5 mg				
Non ergotés	Ropinirole	Comprimé 0,25 mg	Requip®	Glaxo SmithKline	6 à 24 mg/j	3 à 4
		Comprimé 0,5 mg				
		Comprimé 1 mg				
		Comprimé 2 mg				
		Comprimé 5 mg				
		Comprimé 2 mg LP				1
		Comprimé 4 mg LP				
		Comprimé 8 mg LP				
	Pramipexole	Comprimé 0,18 mg	Sifrol®	Boehringer Ingelheim	0,26 à 3,15 mg/j	3
		Comprimé 0,7 mg				
		Comprimé 0,26 mg LP				1
		Comprimé 0,52 mg LP				
		Comprimé 1,05 mg LP				
		Comprimé 2,1 mg LP				
	Piribédil	Comprimé 20 mg	Trivastal®	Euthérapie	60 à 300 mg/j	3
		Comprimé 50 mg LP				
	Rotigotine	Patch 2 mg	Neupro®	UCB	2 à 16 mg/j	1
		Patch 4 mg				
		Patch 6 mg				
		Patch 8 mg				
	Apomorphine	Stylo injecteur SC 30 mg/3 ml	Apokinon®	Aguettant	jusqu'à 100 mg/j	
		Ampoule 50 mg/5 ml pour pompe SC				

effets secondaires périphériques initiaux (hypotension orthostatique et nausées et vomissements) ;

- hormis le cas particulier de l'apomorphine, ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux du fait du risque de potentialisation des effets indésirables, en particulier confusion hallucinatoire ;
- augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée, ou requise en fonction de l'état moteur, avant d'envisager une substitution.

Il existe deux grandes familles d'agonistes dopaminergiques disponibles en France (tableau 12.3) : les dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, pergolide, lisuride) et les non-dérivés de l'ergot de seigle (ropinirole, pramipexole, piribédil, rotigotine, apomorphine).

Dérivés de l'ergot de seigle

Les ergotés partagent des propriétés α-bloquantes adrénergiques et agonistes sérotoninergiques. Du fait de leur structure ergotée, ils présentent tous un risque d'induction de fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale, dose-dépendant, et de syndrome de Raynaud. L'association à un macrolide doit être prudente. Plus récemment, des cas d'atteinte valvulaire cardiaque ont été décrits sous pergolide, qui ne semble pas dose-dépendant. Un suivi clinique, voire paraclinique, sur le plan pulmonaire, rénal et cardiaque est donc recommandé en cas d'utilisation à long terme des agonistes ergotés. L'apparition d'œdèmes des membres inférieurs est un signe d'alerte, même s'ils peuvent apparaître isolément en l'absence d'atteinte des séreuses. En pratique, ces différents éléments justifient désormais leur utilisation en seconde intention.

Bromocriptine

Il s'agit d'un agoniste D_2 qui possède également une faible action antagoniste D_1. C'est le plus ancien agoniste dopaminergique utilisé en thérapeutique [3]. Il est devenu le médicament de référence au cours des études comparatives randomisées, testant l'efficacité de nouvelles molécules agonistes dopaminergiques. L'efficacité motrice apparaît à partir de 7,5 mg par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 30 mg par jour. Au-delà, le risque d'effets indésirables psychiques est nettement augmenté, de même que l'atteinte des séreuses. En termes d'efficacité motrice, 10 mg de bromocriptine équivaudraient à 100 mg de lévodopa.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie;
- traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux);
- association en cours d'évolution de la maladie en cas de diminution d'effet de la lévodopa ou de fluctuation de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa : dyskinésies, dystonie douloureuse.

Lisuride

Il s'agit d'un agoniste D_2 dont l'efficacité est comparable à celle de la bromocriptine [4]. Le risque hallucinatoire semble cependant plus élevé. La posologie initiale efficace sur le plan moteur est de l'ordre de 0,8 mg par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 5 mg par jour. En termes d'efficacité motrice, 1 mg de lisuride équivaudrait à 100 mg de lévodopa.

Tableau 12.3
Les propriétés pharmacocinétiques des agonistes dopaminergiques disponibles en France.

Dénomination	Biodisponibilité (%)	Tmax (h)	T½ (h)	Fixation protéique (%)	Élimination	Durée d'action (h)
Bromocriptine	85 (β : 50)	1,3	α : 6	93	Biliaire	≈ 4
Pergolide	Inconnue	1,5	27	90	Rénale	≈ 7
Lisuride	20 (rénale)	1,8	2,5	66	Biliaire	≈ 3
Pramipexole	90	2	10	20	Rénale	≈ 4
Ropinirole	50	1,5	6	25	Rénale	≈ 4
Piribédil	10 (β : 6,9; forme LP : 21)	1	α : 1,7	73	Rénale	≈ 4
Rotigotine	Inconnue	15–18	6	90	Rénale	≈ 4
Apomorphine	Inconnue (rénale)	Inconnue	0,5	Inconnue	Biliaire	≈ 1

En cas d'élimination plasmatique biphasique, α correspond à la première demi-vie et β à la seconde.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques de produit sont les suivantes :

- association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux ;
- association au cours de l'évolution de la maladie, lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose », ou effet « *on-off* »).

Pergolide

Il agit à la fois sur les récepteurs D_1 et D_2. Il est plus puissant que la molécule de référence, la bromocriptine. Les doses nécessaires sont plus faibles, et sa durée d'action plus longue. La posologie initiale efficace est de l'ordre de 0,75 mg par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 5 mg par jour [5]. En termes d'efficacité motrice, 1 mg de pergolide équivaudrait à 100 mg de lévodopa. Par mesure de prudence, son utilisation est limitée du fait de la récente augmentation du taux de notification des cas de valvulopathies cardiaques chez des patients traités par pergolide [6]. La réévaluation du rapport bénéfices/risques a conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à procéder à des modifications du résumé des caractéristiques du produit concernant le pergolide. Ces modifications redéfinissent les indications, les modalités de prescription et de suivi :

- le pergolide n'est dorénavant indiqué qu'en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques ;
- le traitement ne pourra être instauré que par un neurologue ;
- un bilan cardiovasculaire incluant une échographie devra être pratiqué avant toute initiation de traitement ;
- le pergolide est contre-indiqué chez les patients présentant une valvulopathie cardiaque ou ayant des antécédents de fibrose ;
- des échographies devront être réalisées régulièrement (6 mois après l'instauration du traitement, tous les 6 à 12 mois durant la période de traitement) chez tous les patients traités, et le traitement devra être arrêté si l'échographie révèle une atteinte valvulaire ;
- compte tenu du risque de réaction fibreuse et de valvulopathie, l'Afssaps recommande une réévaluation régulière du bénéfice à poursuivre le traitement.

Non ergotés

Il s'agit d'une famille hétérogène, mais qui partage l'avantage sur les ergotés de ne pas induire de fibrose.

Ropinirole

Il s'agit d'un agoniste D_2 quasi pur. La posologie minimale efficace sur le plan moteur est de 6 mg par jour. La posologie maximale recommandée est de 24 mg par jour. Il est disponible sous forme à libération immédiate (3 à 4 prises par jour) ou à libération prolongée permettant, à efficacité motrice égale, une seule prise par jour. En termes d'efficacité motrice, 6 mg de ropinirole équivaudraient à 100 mg de lévodopa. Le ropinirole est le seul agoniste pour lequel ait été formellement démontrée une réduction du risque de dyskinésie à long terme lors de son utilisation chez le patient de novo. Une étude multicentrique internationale prospective sur 5 ans a en effet été menée en double insu testant le ropinirole seul ou en adjonction à la lévodopa contre lévodopa seule [7]. Le critère principal était la présence de dyskinésies. La posologie maximale de ropinirole était de 24 mg. La posologie maximale de lévodopa était de 1200 mg. Il est à noter qu'à 5 ans, seuls 16 % des patients dans le bras ropinirole gardaient une monothérapie par ropinirole. Pour les autres, l'état moteur avait nécessité l'adjonction de lévodopa. À 5 ans, 70 % des patients sous ropinirole (avec ou sans adjonction de lévodopa) ne présentaient pas de dyskinésies, contre 40 % seulement des patients sous lévodopa exclusive. Il existe donc une diminution du risque de survenue de dyskinésies à 5 ans de l'ordre de 50 % lorsque le ropinirole est utilisé seul ou en association à la lévodopa en début d'évolution.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie ;
- association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie, lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose », ou effets « *on-off* »).

Pramipexole

Il s'agit d'un agoniste D_2 avec forte spécificité pour le sous-type D_3. La présentation de la spécialité (Sifrol®) est exprimée en base, la molécule étant préparée sous forme de sel (dichlorhydrate monohydraté de pramipexole). Il est disponible sous forme à libération immédiate (3 prises par jour) ou à libération prolongée permettant, à efficacité motrice égale, une seule prise par jour. La posologie minimale efficace est de 0,52 mg de base par jour. La posologie maximale recommandée est de 3,15 mg de base par jour. Une étude multicentrique internationale prospective sur 2 ans a été menée en double insu, testant le pramipexole seul ou en adjonction à la lévodopa contre lévodopa seule [8]. Le critère principal était la présence de complications motrices à type d'akinésie de fin de dose, de dyskinésies ou d'effets « *on-off* ». La posologie maximale de pramipexole était de 3,3 mg de base. À 2 ans, 32 % des patients dans le bras pramipexole gardaient une monothérapie par pramipexole. Pour les autres, l'état moteur avait nécessité l'adjonction de lévodopa. À 2 ans, 72 % des patients sous pramipexole (avec ou sans adjonction de lévodopa) ne présentaient pas de complications motrices, contre 49 % seulement des patients sous lévodopa exclusive. Il existe donc une diminution du risque de survenue de complications motrices à 2 ans de l'ordre de 45 % lorsque le pramipexole est utilisé seul ou en association à la lévodopa en début d'évolution.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes : en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand, lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « *on-off* »).

Piribédil

Il s'agit d'un agoniste D_2 d'efficacité comparable à celle de la bromocriptine [9]. L'utilisation de la forme LP assure cependant une durée d'action plus longue. Il aurait un effet agoniste adrénergique supposé responsable d'un gain attentionnel. En termes d'efficacité motrice, 50 mg de piribédil équivaudraient à 100 mg de lévodopa.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes) ;
- association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.

Rotigotine

Il s'agit d'un agoniste D_1 et D_2 avec forte spécificité pour le sous-type D_3 mais aussi D_4 et D_5. La posologie minimale recommandée sur le plan moteur est de 8 mg par jour. La posologie maximale recommandée est de 16 mg par jour. La rotigotine (Neupro®) est le seul agoniste disponible en patch à disposer une seule fois par 24 heures, permettant ainsi une facilité d'utilisation et une efficacité motrice stable sur le nycthémère. En termes d'efficacité motrice, 8 mg de rotigotine équivaudraient à 225 mg de lévodopa. Les études comparatives ont montré l'efficacité de la rotigotine comparée au ropinirole en début d'évolution de la maladie [10], ainsi que sa efficacité comparée au pramipexole dans les formes avancées [11].

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie (posologie recommandée : 8 mg par 24 h) ;
- association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie (posologie recommandée : 16 mg par 24 h).

Apomorphine

Il s'agit d'un puissant agoniste D_1 et D_2 d'efficacité comparable à celle de la lévodopa [12]. En France, elle n'est disponible qu'en administration parentérale sous-cutanée, soit sous forme de stylo injecteur pré-rempli de 30 mg par 3 ml, soit sous forme d'ampoules de 50 mg par 5 ml pour utilisation de perfusions sous-cutanées en continu à l'aide de pompes (voir plus bas le paragraphe « Stratégie à la phase évoluée »). L'absorption sous-cutanée est rapide, l'efficacité motrice apparaissant en moyenne dans les 10 minutes après l'injection. La posologie minimale efficace est variable de 2 à 5 mg par injection. Les troubles psychiques sont moindres qu'avec les autres agonistes. En revanche, l'apomorphine possède un pouvoir émétisant et hypotenseur supérieur. L'adjonction de dompéridone est donc indispen-

sable pour assurer une bonne tolérance clinique lors de la mise en route des injections. Son utilisation, particulièrement à faible dose, est susceptible d'augmenter la libido. Le prurit au point d'injection est fréquent. Les nodules sous-cutanés inflammatoires s'observent chez les patients bénéficiant d'une perfusion continue (pour plus de détails, voir plus bas le paragraphe « Stratégie à la phase évoluée »).

En termes d'efficacité motrice, 10 mg d'apomorphine seraient l'équivalent de 100 mg de lévodopa. Sa durée d'action est cependant courte, de l'ordre de 30 minutes à 1 heure.

L'indication officielle selon le résumé des caractéristiques du produit est la suivante : traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène « *on-off* »).

Équivalences de dose

Du point de vue de l'efficacité motrice, il est communément admis l'équation suivante : 100 mg de lévodopa = 10 mg de bromocriptine = 1 mg de pergolide = 1 mg de lisuride = 6 mg de ropinirole = 0,7 mg de pramipexole (base) = 50 mg de piribédil = 4 mg de rotigotine = 10 mg d'apomorphine.

Grâce à ces équivalences, le passage rapide d'un agoniste à un autre peut aisément s'effectuer d'un jour à l'autre [13].

Inhibiteur de la MAO B

Sélégiline

Pharmacocinétique

En comprimé oral (Déprényl®, comprimé à 5 mg), l'absorption est rapide au niveau gastro-intestinal. La T_{max} est de l'ordre de 75 minutes. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 95 %. Elle passe la BHE. Sa demi-vie est courte : 0,5 heure. Il existe un important effet de premier passage hépatique, avec formation de L-méthamphétamine et de L-amphétamine (ces métabolites possèdent environ 25 % de l'activité de la D-méthamphétamine et de la D-amphétamine).

En lyophilisat oral (Otrasel®, comprimé à 1,25 mg), l'absorption est prégastrique et rapide. En shuntant l'effet de premier passage hépatique, la production de L-méthamphétamine et de L-amphétamine est réduite de 90 % comparée à la sélégiline en comprimé oral, ce qui pourrait contribuer à réduire les effets indésirables centraux.

Pharmacologie et mécanismes d'action

C'est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO B au niveau central. Elle réduit donc le catabolisme de la dopamine, en augmentant ainsi le tonus dopaminergique striatal. Elle possède un effet symptomatique en début d'évolution de la maladie de Parkinson, lié à la production endogène de dopamine [14]. Ajoutée à la lévodopa, elle en renforce l'efficacité de l'ordre de 10 % [15]. Le blocage de la MAO B étant irréversible, l'efficacité de la sélégiline se maintient plus de 2 semaines après l'arrêt de son administration.

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Le risque de syndrome sérotoninergique contre-indique son association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les agonistes sérotoninergiques (triptans). Le risque d'induction ou d'hypertension artérielle maligne contre-indique son association avec les inhibiteurs de la MAO A.

Effets indésirables

Ils sont identiques aux effets indésirables centraux de la lévodopa. Le risque cardiovasculaire initialement soupçonné en association avec la lévodopa [16] a été depuis lors démenti [17]. Les dérivés amphétaminiques sont soupçonnés de provoquer des troubles confusohallucinatoires chez les patients fragilisés (patients âgés et/ou avec troubles cognitifs). Son utilisation est donc déconseillée dans ces situations à risque. Il faut en outre éviter les prises vespérales du fait du risque d'insomnie.

Posologie

En comprimé oral, la posologie est de 5 à 10 mg par jour en 1 à 2 prises (matin et midi). En lyophilisat oral, la posologie est fixe (1,25 mg par jour) avec une prise le matin à jeun.

Les indications selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement d'appoint en association avec la lévodopa. La sélégiline en association avec un traitement maximal par lévodopa est indiquée en

particulier chez les patients qui présentent des fluctuations de leurs conditions, telles que des fluctuations de type « fin de dose », effets « *on-off* », ou des dyskinésies ;

- la sélégiline peut être utilisée seule dans la maladie de Parkinson peu évoluée pour un soulagement symptomatique et/ou pour retarder le recours à la lévodopa.

Rasagiline

Pharmacocinétique

En comprimé oral (Azilect®, comprimé à 1 mg), l'absorption est rapide (T_{max} de 30 minutes). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %. Elle passe la BHE. Sa demi-vie est de l'ordre de 1 heure. Elle est essentiellement métabolisée par le foie, mais sans formation de dérivés amphétaminiques.

Pharmacologie et mécanisme d'action

C'est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO B. C'est probablement par le biais d'une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum que s'expliquent les bénéfices moteurs observés sous rasagiline dans les modèles de dysfonctionnement nigrostriatal.

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Le risque de syndrome sérotoninergique contre-indique son association avec la plupart des IRS. Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'arrêt de la rasagiline et la mise en route d'un IRS. Le risque d'hypertension artérielle maligne contre-indique son association avec les inhibiteurs de la MAO A. La rasagiline est en outre contre-indiquée avec le dextrométhorphane, la péthidine, les sympathomimétiques et en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Effets indésirables

En monothérapie ont été décrits dans 2 à 14 % des cas (avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo) un syndrome grippal, une sensation de malaise, un syndrome dépressif, des céphalées, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs de nuque, une conjonctivite et une dermatite.

En association avec la lévodopa ont été décrits dans 4 à 10 % des cas (avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo) des dyskinésies, une hypotension orthostatique, des nausées et vomissements, une douleur abdominale, une constipation et une perte de poids.

Posologie

En comprimé oral, la posologie est de 1 mg par jour en 1 prise indépendamment des repas avec ou sans lévodopa.

Les indications selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- en monothérapie (sans la lévodopa) ;
- en association avec la lévodopa chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

Une première étude menée en monothérapie chez des patients en début d'évolution a montré une efficacité symptomatique supérieure à celle du placebo, permettant de retarder la mise en route d'un traitement dopaminergique [18]. Une seconde étude tendrait à montrer un effet « *disease modifying* » [19]. Cet effet doit cependant être considéré avec précaution. Il est en effet modeste (gain de 1,7 points sur l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS] en moyenne, sur un score maximal de 176), ne porte que sur un suivi de 72 semaines (période courte au regard d'une maladie évoluant sur plusieurs décennies), enfin n'est observé qu'avec la posologie de 1 mg/j (effet uniquement symptomatique de la posologie 2 mg/j).

La rasagiline possède une efficacité symptomatique pour le contrôle des fluctuations motrices chez les patients évolués [20]. Cet effet est comparable à celui de l'entacapone [21].

Inhibiteurs de la COMT

La COMT participe au catabolisme des catécholamines (dérivés O-méthylés) en général, mais également de la lévodopa. Elle est présente sur la paroi intestinale, dans différents organes périphériques et en intracérébral, diminuant d'autant la biodisponibilité de la lévodopa. L'administration d'ICOMT, en adjonction à la lévodopa, répond donc au double objectif d'augmenter à la fois la biodisponibilité de la lévodopa et sa demi-vie.

Entacapone (Comtan®, comprimés de 200 mg ; Stalévo®, en association avec la lévodopa)

Pharmacocinétique

Son absorption est rapide au niveau du tractus gastro-intestinal, mais partielle. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 40 %. Sa liaison protéique est proche de 100 %. Sa demi-vie est de 2 heures. Elle est métabolisée au niveau hépatique pour être éliminée par voie biliaire à 90 % sous forme métabolisée.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Cet ICOMT ne passe pas la BHE. Il n'agit donc qu'en augmentant la biodisponibilité de la lévodopa, avec laquelle il est administré. Son action est réversible. Sa prescription conjointe à celle de la lévodopa augmente de 10 à 30 % l'efficacité motrice selon les patients [22].

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue. L'entacapone est contre-indiquée au cours de la grossesse (embryotoxicité), de l'allaitement, de phéochromocytome, d'antécédent de syndrome malin aux neuroleptiques ou de rhabdomyolyse.

Effets indésirables

Il est nécessaire de prévenir le patient de la coloration jaune orangé constante des urines et de toutes les sécrétions (sueur, salive). Les troubles digestifs à type de nausées, diarrhées ou douleurs abdominales sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. Une élévation des transaminases a parfois été observée. Il n'existe pas de recommandation de surveillance biologique.

Posologie

Elle n'a pas à être adaptée chez le sujet âgé. Elle est de 200 mg en association avec chaque prise de lévodopa, sans dépasser 2000 mg par jour. Elle peut nécessiter de réduire les doses journalières de lévodopa de 10 à 30 % en cas de dyskinésies induites. Elle est présentée à la posologie fixe de 200 mg par comprimé, soit sous forme isolée (Comtan®), soit sous forme associée à la lévodopa plus carbidopa (Stalévo®, comprimés à 50, 75, 100, 125, 150 et 200 mg de lévodopa). Les comprimés de Stalévo® ne doivent pas être associés entre eux lors d'une même prise, des posologies de 400 voire 600 mg d'entacapone étant fortement à risque de produire des effets indésirables digestifs sans augmenter la biodisponibilité de la lévodopa qui lui est associée.

Tolcapone (Tasmar®, comprimés de 100 mg)

Il s'agit d'un ICOMT à action à la fois périphérique et centrale. Sa demi-vie d'élimination permet une prise matin, midi et soir, indépendamment de la répartition des prises de lévodopa. Il augmente de 30 % la biodisponibilité de la lévodopa, administrée conjointement [23]. L'augmentation du temps de déblocage sous tolcapone a été démontrée comme supérieure en comparaison avec l'entacapone [24].

Soupçonné d'hépatotoxicité, ce produit a été retiré du marché en Europe en 1998. Son efficacité et sa bonne tolérance, en particulier sur le plan hépatique [25], observées dans les pays où il restait autorisé (en particulier en Amérique du Nord), ont justifié son retour sur le marché européen depuis 2005, accompagné de règles strictes d'administration et d'indication.

Pharmacocinétique

Son absorption est rapide au niveau du tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 65 %. Sa liaison protéique est proche de 100 %. Sa demi-vie est de 2 heures. La tolcapone est métabolisée au niveau hépatique pour être éliminée par voie biliaire et urinaire sous forme métabolisée.

Pharmacologie et mécanisme d'action

La tolcapone est le seul ICOMT disponible qui passe la BHE. Il n'existe cependant pas de preuve du bénéfice clinique de son effet ICOMT central.

Interactions médicamenteuses et contre-indications

La tolcapone est contre-indiquée devant tout signe d'atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques. Elle ne peut pas être associée aux inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Elle est contre-indiquée et doit être suspendue en cas de syndrome malin des neuroleptiques ou de syndrome équivalent chez des patients parkinsoniens au cours d'un sevrage dopaminergique brutal.

Chez l'animal, une embryofœtotoxicité a été observée après l'administration de tolcapone.

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas établi. Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de tolcapone chez les femmes enceintes. Aussi la tolcapone ne doit-elle être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Dans les études chez l'animal, la tolcapone est excrétée dans le lait maternel. L'innocuité de la tolcapone chez le nourrisson n'est pas établie. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par tolcapone.

Effets indésirables

Lors des essais cliniques, 16 % des patients recevant 100 mg de tolcapone 3 fois par jour ont souffert de diarrhées comparativement à 8 % des patients recevant le placebo. Elles sont généralement apparues 2 à 4 mois après l'instauration du traitement. Elles ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5 % des patients.

La tolcapone est un ICOMT, en tant que tel connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable de réactions indésirables dopaminergiques. Les plus fréquentes sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hypotension orthostatique, somnolence, hallucinations.

Posologie

La tolcapone est indiquée en association à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson avec des fluctuations motrices qui n'ont pas répondu à d'autres ICOMT (en pratique l'entacapone). En raison du possible risque hépatique, elle ne doit pas être considérée comme un traitement d'appoint de la lévodopa de première intention.

La posologie recommandée est de 100 mg 3 fois par jour en association à la lévodopa sans nécessité de prise simultanée, indépendamment des repas. Elle peut exceptionnellement atteindre 200 mg 3 fois par jour selon la sévérité des fluctuations.

Une surveillance du taux sanguin des transaminases est requise avant de débuter le traitement, puis toutes les 2 semaines pendant 1 an, toutes les 4 semaines pendant 6 mois, enfin toutes les 8 semaines pendant toute la durée du traitement. Toute augmentation posologique requiert la reprise du protocole de surveillance depuis sa phase initiale.

Amantadine (Mantadix®, gélules de 100 mg)

L'amantadine était initialement utilisée comme antiviral : son efficacité antiparkinsonienne a été découverte par hasard [26]. Son action est complexe : agoniste dopaminergique faible, libération de catécholamines (effet amphétamine-*like*), faible action anticholinergique, antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique. Elle est employée à la posologie de 100 à 300 mg par jour. Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la lévodopa. Il a été montré un effet antidyskinétique intéressant [27,28]. Un épuisement de ses effets cliniques est cependant observé après quelques semaines à quelques mois de prescription. Sa demi-vie est longue, de l'ordre de 20 heures. Elle est éliminée sous forme pratiquement inchangée dans les urines. Elle a pour effets indésirables possibles : hypotension orthostatique et nausées, effet atropinique (rétention urinaire, ralentissement du transit, sécheresse buccale, œdème des membres inférieurs, livedo réticularis, insomnie). Elle peut provoquer des hallucinations, voire une confusion avec excitation psychomotrice. Elle est tératogène chez l'animal. Elle est contre-indiquée lors de la grossesse et de l'allaitement. Elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale, d'antécédents psychiatriques ou de détérioration cognitive. Il faut éviter les prises après 17 heures du fait du risque d'insomnie.

Traitements non dopaminergiques

Anticholinergiques

L'atropine a été utilisée par Charcot, qui avait noté ses effets antitrémoriques. Les dérivés atropiniques avec effet périphérique moins marqué ont été employés de 1950 jusqu'à l'avènement de la dopathérapie. L'importance des effets indésirables en a depuis lors restreint l'utilisation, qui n'est désormais qu'anecdotique. Le chef de file est la trihexiphénydile (Artane® comprimés à 2 et 5 mg; Parkinane® LP comprimés à 2 et 5 mg). Ont également été utilisés le bipéridène (Akinéton® comprimé à 4 mg), l'orphénadine (Disipal® comprimé à 50 et 100 mg), la procyclidine (Kemadrine® comprimé à 5 mg) et la tropatépine (Lepticur® comprimé à 50 et 100 mg).

Pharmacocinétique

La résorption digestive du trihexiphénydile est complète. La T_{max} est de l'ordre de 1 heure. Il est excrété sous forme hydroxylée à 60 % dans les urines.

Pharmacologie, mécanisme d'action

Les anticholinergiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurones cholinergiques induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique.

Interactions médicamenteuses

Toute association avec un psychotrope est susceptible de provoquer un syndrome confusionnel.

Effets indésirables

Ils ont une action périphérique de type atropinique, responsable de sécheresse buccale, de constipation, de troubles de l'accommodation et de rétention urinaire. Ils ont également une action centrale, probablement par blocage à la fois de la voie cholinergique ascendante issue du noyau basal de Meynert et de la voie septohippocampique. Ils sont responsables de troubles de la mémoire (oubli à mesure) et de délires avec confusion, particulièrement chez le sujet âgé.

Contre-indications

Ils sont contre-indiqués en cas d'adénome prostatique, de glaucome par fermeture de l'angle et de troubles cognitifs. Il est fortement déconseillé de les utiliser au-delà de 70 ans.

Posologie

La posologie habituelle du trihexiphénydile dans l'indication de la maladie de Parkinson est comprise entre 6 et 15 mg par jour en 2 (formes LP) ou 3 prises. La titration doit être très lente, gage d'une meilleure tolérance clinique.

Clozapine (Leponex®, comprimé à 25 et 100 mg)

Indiquée lors des psychoses dopa-induites dans la maladie de Parkinson, la clozapine est une molécule complexe (voir chapitre hallucinations), dont les effets antidyskinétiques observés depuis de nombreuses années ont été confirmés récemment au cours d'une étude en double insu [29]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication n'est pas délivrée. En revanche, la clozapine est particulièrement intéressante dans les cas, fréquents au cours de la maladie de Parkinson évoluée, de concomitance de fluctuations motrices avec dyskinésies majeures mono- et diphasiques et de troubles hallucinatoires. Un effet antitrémorique a également été rapporté à plusieurs reprises, souvent observé par les cliniciens, sans qu'à l'heure actuelle une étude randomisée en double insu contre placebo ait été menée pour démontrer cette propriété.

Stratégies thérapeutiques

Longtemps sujet de débat, la stratégie thérapeutique s'est clarifiée ces dernières années, en particulier grâce aux résultats d'études randomisées réalisées au stade initial de la maladie avec un suivi à long terme (5 ans) [7]. Ces données ont fait ainsi l'objet d'une conférence de consensus en 2000 sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [30], donnant lieu à des recommandations officielles. Il faut d'emblée différencier la stratégie médicamenteuse à la phase initiale, désormais bien codifiée, de celle envisagée au stade évolué de la maladie, objet de progrès récents qui seront développés à la fin de ce chapitre.

Stratégie à la phase initiale

Notions générales

De manière consensuelle, deux paramètres apparaissent clairement comme décisionnels avant tout autre dans le choix de la thérapeutique initiale : le degré de gêne fonctionnelle et l'âge du patient [31]. Ainsi, compte tenu de l'absence de traitement neuroprotecteur à l'heure actuelle, il n'y a pas de justification à traiter des symptômes qui, bien que présents, n'ont pas de retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

Par ailleurs, même si le débat « dopa-tôt, dopa-tard » est désormais clos et qu'il a été clairement démontré l'intérêt de la monothérapie par agoniste dopaminergique à la phase initiale de la maladie pour réduire le risque d'apparition de dyskinésies après plusieurs années de traitement, il n'en demeure pas moins que l'utilisation de cette classe de molécules est à fort risque d'effets indésirables chez le sujet âgé, et fera préférer dans ce cas la dopathérapie isolée [32].

D'autres paramètres sont à prendre en compte, et doivent être expliqués au patient avant toute décision de mise en route thérapeutique. Une bonne adhésion au traitement garante d'un bon résultat thérapeutique va de pair avec une information claire et exhaustive. Aussi est-il bon d'expliquer systématiquement au patient :

- qu'il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de la maladie à l'heure actuelle ;
- qu'il s'agit d'un traitement à long terme, probablement à vie (dans l'état actuel des progrès thérapeutiques, y compris chirurgicaux) ;
- que la mise en route sera très progressive, gage principale d'une bonne tolérance clinique. Cet élément est essentiel, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan psychologique. Après le traumatisme fréquemment ressenti à l'annonce du diagnostic, le premier contact avec un traitement qui sera poursuivi à vie devra être à l'évidence le meilleur possible ;
- que l'objectif est de rendre compatibles les symptômes de la maladie avec une activité de vie quotidienne répondant aux besoins spécifiques du patient, sans chercher à tout prix à faire disparaître l'ensemble des signes (ce qui est rarement possible, et toujours au prix de posologies élevées et d'effets indésirables qui devront être explicités) ;
- que toute mise en route de traitement symptomatique devra être suivie d'une évaluation de l'efficacité, objectivée idéalement par l'utilisation d'une échelle adaptée ou à défaut par l'impression clinique globale d'amélioration en pourcentage.

Une information exhaustive sur les effets secondaires du ou des traitement(s) prescrit(s) doit toujours être envisagée.

Enfin, il convient d'être mesuré vis-à-vis du patient quant à l'amélioration à attendre du traitement, afin d'éviter les déconvenues liées aux difficultés diagnostiques initiales, soit parce que l'absence de réponse d'emblée au traitement dopaminergique amène secondairement à évoquer un syndrome dégénératif d'une autre nature, soit parce qu'après une bonne réponse clinique de quelques mois à quelques années, l'effet du traitement disparaît (il est rappelé que les atrophies multisystémiques peuvent parfois s'accompagner d'une bonne dopasensibilité pendant plusieurs années, voire se compliquer de dyskinésies dopa-induites).

Absence de gêne fonctionnelle

Il n'y a pas lieu de proposer de traitement médicamenteux à ce stade.

Gêne fonctionnelle minime

Les traitements d'appoint peuvent être proposés, essentiellement la rasagiline, la sélégiline, l'amantadine ou les anticholinergiques, en fonction de l'âge du patient et des symptômes dominants (on pourra par exemple recourir aux anticholinergiques chez un sujet jeune sans trouble cognitif avec forme tremblante prédominante).

Gêne fonctionnelle certaine

Dans ce cas de figure, l'âge du patient est le facteur essentiel guidant le choix du traitement.

Avant 70 ans

Du fait de la réduction du risque de dyskinésies à moyen terme, on proposera d'emblée un traitement agoniste dopaminergique. Concernant le bénéfice moteur et la tolérance, les études actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un par rapport aux autres. Le choix dépendra des habitudes de prescription, mais surtout de la tolérance du patient, en changeant d'agoniste au besoin. Il n'y a cependant pas d'intérêt à associer deux molécules de cette classe, sauf lors d'une substitution, qui peut être progressive ou rapide en se référant aux équivalences de doses citées dans la section précédente de ce chapitre.

Toute mise en route sera progressive. Il est conseillé d'associer pendant toute la titration la dompéridone (60 mg par jour), débutée 72 heures avant la mise en route de l'agoniste, afin d'assurer une bonne tolérance digestive et tensionnelle.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie et de la réémergence de la gêne fonctionnelle, la posologie sera augmentée jusqu'au maximum toléré, ou conseillé par le résumé des caractéristiques du produit. Une fois atteint ce seuil (en moyenne 3 ans après le début du traitement par agonistes), il sera souvent nécessaire d'adjoindre la lévodopa, en gardant pour objectif une posologie minimale de dopathérapie. Pour ce faire, il peut être intéressant d'adjoindre également d'emblée un ICOMT, qui réduira de 10 à 30 % la posologie utile de lévodopa.

L'utilisation de fortes posologies d'agonistes dopaminergiques doit cependant être tempérée par la description relativement fréquente de troubles du contrôle de l'impulsivité, particulièrement chez les patients jeunes ayant présenté dans le passé des tendances aux conduites addictives [33].

Après 70 ans

On proposera d'emblée une dopathérapie isolée, du fait des risques accrus d'effets indésirables sous agoniste et d'une espérance de vie plus courte, exposant moins aux complications motrices tardives favorisées par la dopathérapie précoce. Dans ce cas aussi, du fait de la fréquence de la dysautonomie à cet âge, renforçant le risque d'hypotension orthostatique, la dompéridone sera associée lors de la titration. Les formes à libération prolongée de lévodopa n'ont pas montré de supériorité comparées aux formes standard pour améliorer l'état moteur durant la journée ni pour limiter le risque de survenue ultérieure de complications motrices.

Formes particulières

Formes tremblantes

L'association possible d'un tremblement essentiel secondairement compliqué d'une maladie de Parkinson nécessitera la conjonction d'un traitement par β-bloquants ou primidone et d'un traitement dopaminergique.

Dans le cas des formes de maladie de Parkinson à tremblement prédominant, on peut observer une certaine résistance de ce symptôme aux traitements. Il est habituel d'avoir recours à de fortes posologies de dopaminergiques avec adjonction d'anticholinergiques exclusivement chez le sujet jeune. Compte tenu de la diffusion de cette technique, une stimulation thalamique pourra alors être proposée, y compris chez le sujet de plus de 70 ans (meilleure tolérance de la stimulation thalamique que de la stimulation sous-thalamique, en particulier chez le sujet âgé).

Déclin cognitif

Le dogme « agoniste tôt, lévodopa tard » ne résiste pas dans les cas suivants où il doit s'adapter non plus à l'âge, mais à l'état clinique du patient, et donc à l'appréciation du clinicien. Même si la statistique révèle que les formes de la maladie de Parkinson à début précoce sont à faible risque de complication cognitive, à l'inverse des formes à début tardif (du fait de la diffusion des lésions hors du système nigrostrié), les agonistes seront logiquement contre-indiqués chez un sujet jeune présentant une bradyphrénie. De même, un sujet entre 70 et 75 ans en parfait état général et ne présentant aucun trouble cognitif peut raisonnablement et prudemment bénéficier d'un traitement par agoniste dopaminergique en adjonction à la dopathérapie plutôt qu'en monothérapie, afin d'éviter de fortes posologies. L'utilisation de l'agoniste sera régulièrement réévaluée dans ce cas. On recherchera en particulier l'apparition d'hallucinations et/ou d'hypotension orthostatique.

Durant la grossesse

Cette situation reste relativement rare. Si l'on tient compte de la prévalence de cette pathologie, le nombre de patientes parkinsoniennes en âge de procréer est d'environ 1 200 en France. Si la maladie de Parkinson n'interdit en aucun cas la procréation, elle justifie une information détaillée sur les risques encourus : il existe en effet un risque d'aggravation de la maladie de Parkinson en cours de grossesse ; celle-ci peut être transitoire, liée principalement à la fatigue ; parfois elle se maintiendra après la délivrance, justifiant alors une réadaptation du traitement [34,35]. Elle peut aussi être consécutive à l'arrêt de certains traitements antiparkinsoniens tels que le ropinirole, l'amantadine ou la lévodopa dont le risque potentiellement tératogène a été observé chez l'animal. Pour d'autres molécules, cet effet tératogène n'a pas été démontré chez l'animal (sélégiline, bromocriptine, pergolide, lisuride, piribédil). Dans une revue de 35 grossesses chez 26 femmes atteintes de maladie de Parkinson, seule l'amantadine a été responsable de complications fœtales [36]. Dans la pratique, chez une patiente enceinte traitée par agoniste dopaminergique, on utilisera la dose minimale efficace en instaurant une surveillance échographique régulière. Les recommandations sont similaires en cas de traitement par lévodopa en raison des risques tératogènes retrouvés chez l'animal, en soulignant qu'à ce jour il n'y a pas de malformations décrites liées à ce médicament chez des enfants nés de femmes atteintes de maladie de Parkinson. L'accouchement peut se faire par voie basse, la péridurale n'est pas

contre-indiquée et la césarienne reste bien entendu possible. L'allaitement est contre-indiqué en raison des effets des agonistes dopaminergiques sur la lactation (inhibition de la montée de lait). L'information reste essentielle sur les risques de détérioration neurologique pendant la grossesse, justifiant une surveillance régulière.

Chez les patients ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde

Ce paragraphe est traité dans le chapitre 13, sachant qu'aucun consensus n'est à l'heure actuelle établi quant à la stratégie de réduction des traitements médicamenteux en postopératoire lors de la mise en route de la stimulation. Quelques règles simples sont cependant observées, selon la cible choisie. En cas de stimulation thalamique pour un tremblement invalidant, le traitement sera ajusté pour le meilleur contrôle possible des symptômes akinétohypertoniques, connus pour être insensibles à la stimulation. En cas de stimulation bipallidale, le traitement n'est pas modifié en postopératoire. En cas de stimulation sous-thalamique, la tendance actuelle est de ne pas réduire rapidement le traitement dopaminergique et de favoriser les agonistes afin de tenter de réduire le risque de syndrome apathique postopératoire.

En cas de jeûne ou d'anesthésie

Il s'agit d'une situation assez fréquente à laquelle sont confrontés un jour ou l'autre bon nombre de parkinsoniens. Le jeûne strict se rencontre le plus souvent en cas d'intervention chirurgicale sur les voies digestives, mais pas exclusivement, justifiant alors l'arrêt de toute alimentation per os. Il n'est pas possible de suspendre les traitements dopaminergiques pendant plusieurs jours, surtout lorsque la maladie évolue depuis plusieurs années, au risque de voir réapparaître rapidement la symptomatologie extrapyramidale, voire d'induire l'équivalent d'un syndrome malin aux neuroleptiques. Si l'arrêt des thérapeutiques ne dépasse pas 24 à 48 heures, on pourra reprendre les traitements habituels après cette courte période de sevrage. Si l'alimentation doit être suspendue plus longtemps, plusieurs solutions sont envisageables.

La première, si les apports hydriques sont possibles, est de recourir à l'administration régulière de lévodopa sous forme dispersible per os ou par sonde gastrique toutes les 3 heures, la dose étant adaptée en fonction de la symptomatologie et des doses totales du traitement habituel (voir le paragraphe « Équivalences de dose »).

La seconde, si tout apport par voie digestive est exclu, est de proposer des injections d'apomorphine par voie sous-cutanée (100 mg de lévodopa = 10 mg d'apomorphine), soit toutes les 2 heures, soit en continu grâce à un pousse-seringue en diluant l'apomorphine au 1/2 dans du sérum physiologique. Le rythme et/ou la dose sont adaptés en fonction du contrôle des symptômes et de la tolérance (troubles digestifs, hypotension, somnolence…). Dès que possible, le traitement habituel per os sera repris.

En cas d'anesthésie, la procédure est la suivante : le traitement est arrêté la veille de l'intervention et repris le plus tôt possible après le réveil afin d'éviter un sevrage trop prolongé. Si l'intervention le permet, on aura recours de préférence à une anesthésie locale ou à une rachianesthésie afin de limiter les risques de confusion postopératoire après une anesthésie générale.

Stratégie à la phase évoluée

Il s'agit d'améliorer la situation motrice au stade des fluctuations. Avant d'envisager toute solution thérapeutique, il est primordial de connaître précisément la chronologie des modifications de l'état moteur durant la journée, tant sur le plan des blocages que des dyskinésies, et d'en quantifier la sévérité. Cet agenda doit être déterminé en début de consultation en se mettant d'accord sur la signification des termes employés avec le patient (dyskinésies, tremblements, blocages ou périodes *on*, déblocages ou périodes *off*…). L'idéal est d'obtenir une *autoévaluation sur plusieurs jours*, compte tenu de la variabilité de la réponse motrice au traitement d'un jour à l'autre [37]. Une alternative est de réaliser au cours d'une courte hospitalisation *un test aigu à la lévodopa* [38]. Il consiste à donner un matin au patient sans traitement depuis la veille au soir une dose supraliminaire de lévodopa et à suivre de manière régulière durant la matinée l'évolution de l'état moteur en utilisation la partie III de l'échelle UPDRS. Il est ainsi possible de déterminer la dose minimale utile de lévodopa, son délai et sa durée d'action, la qualité de l'amélioration motrice en pourcentage de modification de l'UPDRS, le type et la topographie d'éventuelles dyskinésies induites.

Deux types de troubles moteurs doivent être distingués : les fluctuations induites par des traitements dopaminergiques et les troubles moteurs axiaux dopa-résistants, d'apparition tardive au cours de l'évolution. Nous envisagerons ces deux circonstances successivement, même si, en pratique clinique, elles sont parfois associées, en particulier chez le sujet âgé.

Complications motrices des traitements dopaminergiques

La question des périodes de sous-dosage (blocages et dystonies), de surdosage (dyskinésies de milieu de dose), ou des périodes « entre deux eaux » (dyskinésies diphasiques de début et fin de dose), ne peut s'envisager que de manière globale. Il est illusoire de penser réduire les dyskinésies sans risquer de modifier la durée des périodes *on* et *off*.

Afin de mieux illustrer le propos, nous suivrons chronologiquement, du réveil jusqu'à la nuit, les fluctuations qu'il est classique de rencontrer chez un patient présentant une maladie de Parkinson évoluée et que le praticien s'attachera à reconstituer au cours de sa consultation afin d'adapter le schéma thérapeutique.

Dystonie du petit matin

Elle est liée au sevrage dopaminergique depuis la soirée précédente. Elle cèdera plus rapidement avec une prise de forme dispersible de lévodopa diluée dans un peu d'eau et prise dès le réveil (délai d'action de l'ordre de 30 minutes). Une dystonie douloureuse cédant lentement malgré la prise de dispersible justifiera l'utilisation d'un stylo injecteur d'apomorphine, le délai d'action une fois la posologie efficace déterminée étant de moins de 10 minutes. Un déblocage lent bénéficiera des mêmes mesures, les traitements dopaminergiques étant d'autant mieux absorbés et efficaces qu'ils sont pris à jeun [37].

Phénomènes de fin de dose

Le principe général de leur prise en charge consiste à obtenir une stimulation dopaminergique striatale la plus stable possible durant la journée. Parmi les solutions médicamenteuses envisageables, il faut privilégier les molécules à demi-vie longue, telles que les agonistes dopaminergiques.

La posologie de l'agoniste dopaminergique choisi sera donc progressivement majorée. Un ICOMT sera ajouté à la prise de lévodopa, soit en adjonction (entacapone ou bientôt tolcapone), soit de manière intégrée (entacapone + carbidopa + lévodopa = Stalévo®). Ces deux mesures, isolées ou associées, nécessiteront une réduction progressive des prises de lévodopa, dont la durée d'action est courte à ce stade d'évolution (voir le chapitre 5) en cas de dyskinésies induites. L'adjonction d'un IMAO B à ce stade d'évolution n'a que peu d'intérêt.

Si ces mesures ne suffisent pas ou ne sont pas tolérées, il sera nécessaire de répartir les prises de lévodopa, en multipliant les prises sans chercher à en réduire la posologie unitaire (risque d'aggravation des phénomènes de fin de dose). L'intervalle entre les prises sera en conséquence progressivement réduit jusqu'à ce que les phénomènes de fin de dose soient correctement contrôlés.

Blocage de début d'après-midi

L'effet « *no-on* » ou « *delayed-on* » des Anglo-Saxons, en partie lié à un défaut d'absorption de la lévodopa après le repas principal, réagit logiquement peu aux modifications posologiques per os. Il conviendra de demander au patient d'absorber son traitement avant le repas de midi, la vidange gastrique étant ralentie du fait de la dysautonomie. On pourra également lui conseiller de privilégier les aliments protéiques au repas du soir plutôt que du midi, afin de diminuer la compétition entre la lévodopa et les autres acides aminés neutres lors de l'absorption au niveau duodéno-jujénal, et lors du passage de la BHE [39].

Dyskinésies de milieu de dose [40]

Minimes à modérées, elles sont le plus souvent bien tolérées. Les plaintes sont dans ce cas fréquemment issues de l'entourage, le patient n'ayant parfois pas conscience de ses mouvements anormaux involontaires, d'autant qu'ils surviennent nécessairement durant une période de déblocage optimal, s'accompagnant classiquement d'une sensation de bien-être, voire d'une euphorie (voir le paragraphe « Fluctuations non motrices » dans le chapitre 5).

Lorsqu'elles sont majeures, elles peuvent être socialement gênantes, mais surtout potentiellement dangereuses du fait du risque d'épuisement (un amaigrissement important est souvent observé dans ces conditions), du risque de chute accru et du risque cardiovasculaire, particulièrement chez

le sujet âgé, potentiellement coronarien. Il est alors nécessaire de les réduire. On pourra diminuer les doses unitaires de lévodopa lors des prises qui précèdent les périodes de survenue des dyskinésies, au besoin en rapprochant les prises pour éviter d'induire des phénomènes de fin de dose. Une alternative consiste à adjoindre un traitement par amantadine lors de la prise de lévodopa précédant l'apparition des dyskinésies. Un effet antidyskinétique est fréquemment observé sans majoration des blocages. En revanche, cet effet bénéfique s'estompe le plus souvent en quelques mois. Enfin, une étude a récemment confirmé l'intérêt de la clozapine pour contrôler les dyskinésies dopa-induites [29]. D'après le résumé des caractéristiques du produit, cependant, l'indication de cette molécule demeure la psychose dopa-induite, l'effet antidyskinétique restant un objectif secondaire.

Dyskinésies de début et fin de dose [40]

De forme ballique et dystonique, elles sont très invalidantes, douloureuses et dangereuses, car amples et violentes. Elles traduisent un dosage insuffisant et peuvent nécessiter une augmentation globale du traitement antiparkinsonien. Le déblocage doit être franc et rapide pour éviter de prolonger la période de début et de fin de dose. Les formes à libération prolongée d'absorption lente sont à proscrire dans ces conditions, car elles risquent de prolonger dangereusement ces dyskinésies (état « entre deux eaux » ou « *in-between* » des Anglo-Saxons). Une prise de lévodopa sous forme dispersible ou une injection d'apomorphine peut être utile lorsqu'un état intermédiaire se prolonge, afin d'augmenter rapidement le tonus dopaminergique striatal.

Effets « *on-off* »

Ces fluctuations imprévisibles ne réagissent pas aux modifications du traitement per os et justifient l'utilisation ponctuelle d'injection d'apomorphine [10]. Le stylo injecteur doit demeurer toujours disponible, le plus souvent manié par le conjoint ou une personne de l'entourage. Les injections s'ajoutent au traitement de fond, qui doit être maintenu en parallèle pour maîtriser les fluctuations prévisibles évoquées précédemment.

Akinésie nocturne

Elle est liée à la diminution du tonus dopaminergique durant la nuit. Il s'agit de la meilleure indication des formes à libération prolongée de lévodopa [2] à prendre au dernier moment avant l'endormissement. La durée d'action ne couvre cependant pas suffisamment la période nocturne. En cas de réveil en seconde partie de nuit, s'accompagnant de blocages invalidants (akinésie axiale avec difficultés pour le patient à se retourner dans son lit), de dystonies ou de tremblements, il peut être utile de prescrire une à plusieurs fois dans la nuit soit une forme dispersible de lévodopa, soit une injection d'apomorphine dans le but d'augmenter rapidement le tonus dopaminergique et de permettre un rendormissement une fois la situation de confort moteur retrouvée.

Cas particulier des complications motrices résistant au traitement per os optimal

À ce stade, la solution chirurgicale par stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique doit être évoquée. Cependant, du fait des délais induits par la complexité de la prise en charge multidisciplinaire, mais également des contre-indications désormais mieux cernées (voir le chapitre 13), un effort particulier a été fourni ces dernières années pour promouvoir des solutions d'attente ou alternatives à la chirurgie.

La première, l'injection sous-cutanée en continu d'apomorphine, envisagée depuis une vingtaine d'années [31], a vu son développement s'accroître récemment grâce à la miniaturisation du matériel, à sa meilleure fiabilité et à la création de sociétés de service garantissant une maintenance optimale au domicile du patient [41,42].

La seconde, l'infusion intraduodénale en continu de gel de lévodopa + carbidopa par sonde de gastrostomie perendoscopique (Duodopa®) est de développement récent [43], l'AMM en France ayant été obtenue en septembre 2004.

Ces deux techniques permettent de maintenir un tonus dopaminergique striatal stable, atténuant considérablement les fluctuations motrices et les dyskinésies.

La pompe à apomorphine doit être envisagée en première intention. Elle sera suspendue lors de la mise en place de la stimulation cérébrale profonde ou poursuivie si la chirurgie fonctionnelle est contre-indiquée. Du fait de la nécessité d'une gastrostomie perendoscopique et de la maniabilité toute relative de la pompe, la Duodopa® ne sera envisagée que si la chirurgie de stimulation est

contre-indiquée et que la tolérance de la pompe à apomorphine est mauvaise ou son bénéfice thérapeutique insuffisant.

Pompe à apomorphine

L'indication peut être posée chez le patient fluctuant, lorsque les phases *off* sont prolongées, que les effets «*on-off*» sont très fréquents (nécessitant par exemple plus de 5 injections d'apomorphine par jour) ou que les phases de dyskinésies sont prolongées. En dehors d'une détérioration cognitive sévère et de symptômes psychotiques, il n'y a pas de réelles contre-indications à la pompe à apomorphine; en particulier, l'âge n'est pas une limitation, ce qui fait de cette technique une alternative de choix en cas de contre-indication à la stimulation cérébrale profonde.

La pompe à apomorphine délivre en permanence en sous-cutané un débit de base auquel peut s'ajouter, en appuyant sur une touche prévue à cet effet, une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en cas de blocage, une injection d'apomorphine avec un stylo pouvant également être envisagée, notamment le matin avant la mise en route de la pompe. Habituellement, la pompe est branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Certains patients peuvent en bénéficier sur l'ensemble du nycthémère du fait par exemple d'une akinésie nocturne sévère. Il est alors nécessaire de réduire le débit pendant la nuit.

La dimension moyenne des pompes disponibles est de 9 × 5 × 3 cm, et leur poids est de 115 à 180 g selon qu'elles fonctionnent avec batterie ou pile (figure 12.1).

En pratique, le plus souvent une infirmière ou une personne de l'entourage met en place la pompe, rarement le patient lui-même. Les techniques de pose et de retrait sont simples et rapides. En cas de difficultés, il est toujours possible de faire appel à une des sociétés de service disponibles, qui intervient à domicile 7 jours sur 7. Les sites d'injection sont les bras (partie externe), les cuisses (partie externe), l'abdomen et le haut du dos. Il est conseillé de changer régulièrement de site d'injection afin d'éviter la formation de nodules sous-cutanés et de favoriser la résorption sous-cutanée. Pour les mêmes raisons, la dilution de l'apomorphine est au 1/2 dans du sérum physiologique. La pompe est portée soit en bandoulière soit en ceinture abdominale, reliée par une fine tubulure à une aiguille sous-cutanée mise en place pour la journée (figure 12.2).

La première mise en place de la pompe à apomorphine a toujours lieu au cours d'une hospitalisation d'environ 10 jours, délai indispensable pour adapter le débit de la pompe à l'état moteur du patient, informer le patient et son entourage sur l'apomorphine et ses effets indésirables, les éduquer activement aux manipulations de la pompe, enfin préparer le retour à domicile en

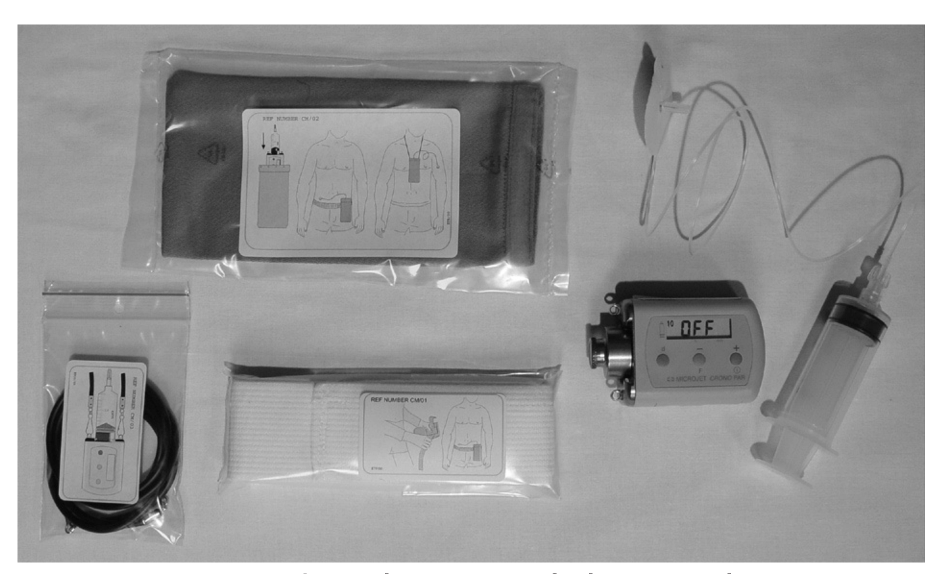


Figure 12.1. La pompe à apomorphine et les accessoires facilitant son utilisation.

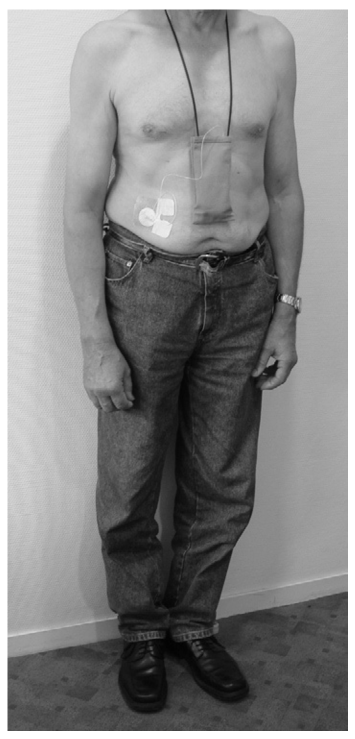


Figure 12.2. La pompe à apomorphine et son cathéter sous-cutané en place.

collaboration avec l'infirmière la plus proche et les sociétés de service qui livrent le matériel à domicile, renforcent l'autonomie du patient et de son entourage dans la gestion de la pompe, et assurent une assistance 24 heures sur 24.

La mise en route est progressive, en commençant par 1 mg par heure le premier jour. Le débit moyen est de 3 mg par heure, avec des bolus de 3 à 4 mg. Un débit plus élevé est parfois nécessaire ; il sera adapté en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nodules sous-cutanés. Ils ne sont pas douloureux, mais empêchent une bonne diffusion de l'apomorphine. Pour les éviter, il faut changer souvent de sites d'injection, voire pratiquer une dilution supérieure (1/3 ou 1/4). Les sites d'injection sont massés avec une pommade anti-inflammatoire à chaque retrait de la pompe. Les nausées et vomissements ainsi que l'hypotension orthostatique sont prévenus par la prise de dompéridone, systématique avant le débuter l'apomorphine, maintenue ensuite pendant plusieurs semaines. Le risque d'émergence d'hallucinations n'est pas supérieur sous apomorphine que sous dopathérapie, contrairement à ce qui est observé avec les autres agonistes. Une hypersexualité peut être induite, en particulier sous de faibles débits. Les fonctions supérieures ne sont pas altérées par l'utilisation de la pompe [42].

Une fois les précautions évoquées plus haut prises, le bénéfice thérapeutique de l'utilisation de la pompe à apomorphine est très substantiel, l'impression clinique globale d'amélioration se situe entre 50 et 70 %, tant d'après le patient que d'après son entourage [42]. Les périodes de blocage sont nettement améliorées, tant en durée qu'en sévérité. Les dyskinésies diminuent progressivement au fil des mois, traduisant probablement une désensibilisation progressive des récepteurs striataux grâce à la stimulation dopaminergique continue.

Les traitements antiparkinsoniens oraux sont réduits (la diminution de la dopathérapie est privilégiée afin de « lisser » l'effet thérapeutique sur la journée, et de réduire au minimum la stimulation phasique striatale), très rarement suspendus.

L'autonomie est nettement améliorée dans la vie quotidienne, le patient pouvant se déplacer et pratiquer toute activité (hormis la baignade). Les voyages, y compris à l'étranger, sont possibles lorsque l'autonomie pour la pose et le retrait est acquise. Le bénéfice se maintient par ailleurs plusieurs années. Lorsque la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde est programmée, l'attente peut s'effectuer grâce à la pompe dans des conditions de confort bien supérieures à ce qu'apporte le traitement per os classique. Le coût quotidien de cette technique (matériel + produits + service) est de l'ordre de 60 euros.

Administration intestinale continue de lévodopa (Duodopa®)

L'utilisation de la lévodopa en suspension dans un gel pour administration intestinale continue ne s'envisage qu'à un stade avancé de la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères, chez un patient répondant bien à la dopathérapie, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens per os n'ont pas donné de résultat satisfaisant ; en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue ; enfin chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde.

Sa mise en route est nécessairement hospitalière. Avant la mise en place d'une sonde permanente, une réponse clinique positive au test réalisé par l'administration de Duodopa® par une sonde naso-duodénale temporaire est nécessaire (figure 12.3). Pour une administration à long terme, une sonde à demeure est mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée comprenant la mise en place d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne pour une administration du gel directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable (figure 12.4).

La Duodopa® est administrée initialement en monothérapie, le plus souvent maintenue par la suite. La pompe utilisée est d'un type unique (Sims, Deltec, États-Unis : modèle Cadd-Legacy™-Duodopa™). Ses dimensions (incluant la cassette de Duodopa®) sont de 19 × 8,5 × 3,4 cm et son poids est de 500 g.

La dose totale quotidienne de Duodopa® comporte 3 doses adaptées à chaque patient : *la dose matinale en bolus* généralement comprise entre 100 et 200 mg de lévodopa, *la dose d'entretien* continue (habituellement comprise entre 40 et 120 mg par heure), déterminée en fonction de la prise quotidienne antérieure de lévodopa ; enfin *les doses supplémentaires en bolus*, administrées selon les besoins du patient, variant généralement de 10 à 40 mg. Le maintien d'une dose d'entretien continu durant la nuit est envisageable si nécessaire. Le produit est fourni sous forme de cassettes de 100 ml de gel contenant 2000 mg de lévodopa associés à 500 mg de carbidopa.

La Duodopa® en continu permet de réduire les périodes *off* aussi bien que les dyskinésies [43,44].

Les contre-indications sont les mêmes que celles de la lévodopa. Parmi les effets indésirables, outre ceux communs à la dopathérapie, les complications liées au dispositif sont malheureusement très fréquentes (supérieures à 10 %), limitant l'intérêt de la technique : le déplacement, l'occlusion ou la coudure de la sonde, se traduisant par la réapparition des fluctuations motrices. Les infections locales autour de l'orifice de stomie sont possibles, traitées par désinfectants locaux, voire par antibiothérapie. Il existe un risque, certes rare, de péritonite chimique liée à la diffusion du liquide gastrique dans la cavité abdominale par le biais de la stomie. Enfin, il existe une limitation liée au coût quotidien de cette technique, de l'ordre de 100 euros.

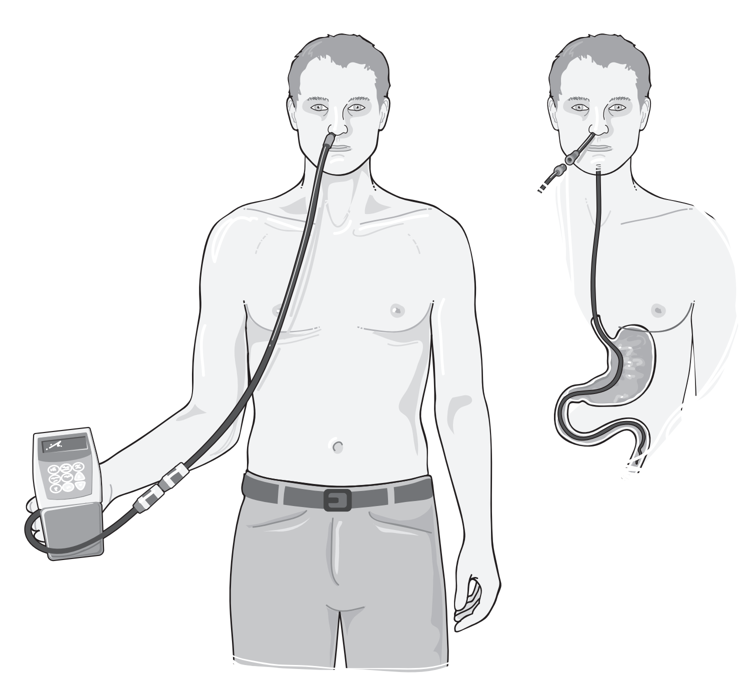


Figure 12.3. Étape initiale destinée à tester l'efficacité de la Duodopa® avec une sonde nasoduodénale.
Le péristaltisme gastrique place l'extrémité de la sonde au-delà du pylore.

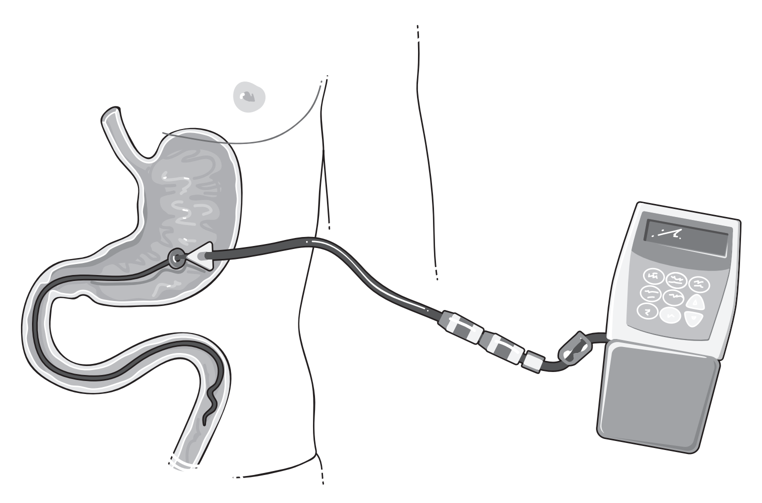


Figure 12.4. Mise en place de la sonde gastroduodénale percutanée par voie endoscopique.
La sonde gastroduodénale est placée à l'intérieur du tube de gastrostomie. L'étanchéité du dispositif doit être surveillée. Le patient peut porter une chemise adaptée avec une poche contenant la pompe portable.

Stratégie au stade des signes parkinsoniens tardifs doparésistants

Décrits dans le chapitre 5, ces signes dits « axiaux » regroupent l'enrayage cinétique lors de la marche (*freezing*), l'instabilité posturale, les chutes, la dysarthrie et la dysphagie. Ils sont en règle associés à une détérioration cognitive et corrélés à une diffusion du processus dégénératif hors de la voie nigrostriée. S'ils ne sont pas classiquement sensibles à la dopathérapie, la réduction de celle-ci à ce stade de l'évolution peut précipiter dramatiquement les complications axiales, en particulier les troubles de la déglutition. Aucun traitement médicamenteux n'a réellement montré son efficacité pour contrôler ces symptômes, en dehors des injections de toxine botulique dans les cas de dystonies focales persistantes en période *on* (équinisme ou extension du gros orteil, par exemple). Dans une étude en ouvert, il a été montré que le méthylphénidate, psychostimulant inhibiteur des transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline, à la posologie de 1 mg/kg/j pendant 3 mois, pouvait améliorer la marche chez des parkinsoniens stimulés souffrant de *freezing* du *off* [45]. Cet effet devra être confirmé dans une étude en double insu contre placebo dans une population plus large. Un bénéfice sur l'attention et la somnolence a été relevé en l'absence de démence. Une amélioration a également été démontrée en administration aiguë 2 heures après la prise de plus faibles doses : 10 mg ou 20 mg. L'impact des traitements anticholinestérasiques et antidépresseurs (IRS) doit encore être évalué. Enfin, le bénéfice des injections de toxine botulique dans les mollets, rapporté initialement dans quelques cas, n'a pas été démontré par la suite, avec même peut-être un risque plus élevé de chutes. La prise en charge kinésithérapique active contribue sinon à les améliorer, du moins à les contenir (voir le chapitre 14), de même que l'adaptation fonctionnelle au domicile avec l'aide de l'ergothérapie.

Neuroprotection

Malgré le perfectionnement et l'optimisation des molécules et des techniques disponibles, les traitements médicamenteux actuels demeurent purement symptomatiques et ne s'adressent pour l'essentiel qu'aux symptômes dopasensibles. La prochaine étape passe nécessairement par la neuroprotection visant à ralentir, stopper voire prévenir la perte neuronale dégénérative. Malgré les pistes très sérieuses qui sont apportées par la description des formes génétiques monogéniques de la maladie de Parkinson, le primum movens reste largement méconnu. Un consensus se fait jour pour admettre un double facteur génétique et environnemental à

l'origine de la mort neuronale prématurée. Les mécanismes pourraient inclure isolément ou conjointement le stress oxydatif et l'excitotoxicité, une anomalie du métabolisme mitochondrial ou une réaction gliale inflammatoire touchant tant les neurones dopaminergiques que cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques.

L'identification des cibles thérapeutiques est la première étape à franchir, directement dépendante des progrès de la connaissance concernant la physiopathologie. Reste ensuite à déterminer des molécules candidates et à en démontrer l'efficacité.

Plusieurs conditions doivent être remplies pour franchir cette seconde étape :

- obtenir la certitude diagnostique avant l'inclusion. Ce premier objectif ne peut être atteint qu'au prix d'une amélioration des critères diagnostiques cliniques et/ou de l'élaboration d'outils paracliniques diagnostiques fiables ;
- choisir entre une monothérapie ou une association potentiellement synergique ;
- élaborer des outils fiables de suivi clinique et paraclinique (imagerie morphologique ou métabolique, par exemple) ;
- distinguer un effet neuroprotecteur d'un effet symptomatique, comme l'ont enseigné les essais Datatop [46] et Adagio [17].

Le défi à relever est crucial pour les patients, les cliniciens et les chercheurs, et les paramètres à maîtriser sont nombreux. Ainsi que précisé dans les chapitres de cet ouvrage, les aspects physiopathologiques et diagnostiques ont cependant clairement progressé ces dernières années et permettent d'envisager à court terme les essais tant espérés.

Bibliographie

[1] Pearce RK, Banerji T, Jenner P, et al. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. Mov Disord 1998 ; 13 : 234–41.

[2] Lewitt PA. Clinical studies with and pharmacokinetic considerations of sustained-release levodopa. Neurology 1992 ; 42 (Suppl. 1) : 29–32.

[3] Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, et al. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously un-treated patients with Parkinson's disease a five-year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1994 ; 57 : 1034–8.

[4] LeWitt PA, Gopinathan G, Ward CD, et al. Lisuride versus bromocriptine treatment in Parkinson disease : a double-blind study. Neurology 1982 ; 32 : 69–72.

[5] Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early Parkinson's disease : a randomized, controlled study. Neurology 1999 ; 53 : 573–9.

[6] Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. Neurology 2004 ; 63 : 301–4.

[7] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1484–91.

[8] Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease a randomized controlled trial. JAMA 2000 ; 284 : 1931–8.

[9] Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, et al. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease : a 6-month, randomized, placebo-controlled study. Mov Disord 2003 ; 18 : 418–25.

[10] Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease : a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. Mov Disord 2007 ; 22 : 2398–24404.

[11] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2007 ; 6 : 513–20.

[12] Stibe CMH Lees AJ, Kempster PA, et al. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. Lancet 1988 ; 8582 : 403–6.

[13] Grosset K, Needleman F, MacPhee G, et al. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease : a clinical series and five-drug dose conversion table. Mov Disord 2004 ; 19 : 1370–2144.

[14] Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vüorinen JA, et al. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. Neurology 1992 ; 42 : 339–43.

[15] Golbe LI. Long-term efficacy and safety of Deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson's disease. Neurology 1989 ; 39 : 1109–11.

[16] Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. BMJ 1995 ; 311 : 1602–7.

[17] Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, et al. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease : a longitudinal community study. Neurology 2000 ; 55 : 1785–9.

[18] Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease : the TEMPO Study. Arch Neurol 2002 ; 59 : 1937–43.

[19] Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1268–78.

[20] Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations : the PRESTO study. Arch Neurol 2005 ; 62 : 241–8.

[21] Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, Study) : a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005 ; 365 : 947–54.

[22] Rinne UK, Larsen JP, Siden A, et al. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology 1998 ; 51 : 1309–14.

[23] Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, et al. Tolcapone improved motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Neurology 1997 ; 48 : 81–7.

[24] Agid Y, Oertel W, Factor S. Entacapone to tolcapone switch study multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2005 ; Suppl 10 : 94.

[25] Watts R, Kricorian G. Evaluation of liver-related adverse events with tolcapone : a review of 7 years of worldwide safety data. Mov Disord 2005 ; (Suppl. 10) 118.

[26] Schwab RS, England ACJ, Poskanzer DC, et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. J Am Med Assoc 1969 ; 208 : 1168–70.

[27] Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. Mov Disord 1998 ; 13 : 798–802.

[28] Goetz CG. New lessons from old drugs amantadine and Parkinson's disease. Neurology 1998 ; 50 : 1211–2.

[29] Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2004 ; 62 : 381–448.

[30] Anaes. Conférence de consensus du 3 mars 2000. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Texte de recommandations.

[31] Destee A. Quelles stratégies thérapeutiques sont à conseiller à la phase initiale de la maladie ? Rev Neurol 2000 ; 156 : 109–18.

[32] Rascol O, Montastruc JL. La place des agonistes dopaminergiques. Rev Neurol 2000 ; 156 Suppl 2 ; 98–104.

[33] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. Arch Neurol 2006 ; 63 : 969–73.

[34] Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. The effect of pregnancy in Parkinson's disease. Mov Disord 2000 ; 15 : 132–5.

[35] Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, et al. Movement disorders and pregnancy : a review of the literature. Mov Disord 2010 ; 25 : 665–71.

[36] Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease a review of the litterature and a case report. Mov Disord 1998 ; 13 : 34–8.

[37] De Jong GJ, Meerwaldt JD, Schimtz PI. Factors that influence the occurence of response variations in Parkinson's disease. Ann Neurol 1987 ; 22 : 4–7.

[38] Esteguy M, Bonnet AM, Kefalos J, et al. Le test à la L-dopa dans la maladie de Parkinson. Rev Neurol 1985 ; 141 : 413–5.

[39] Karstaedt PJ, Pincus JH. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. Arch Neurol 1992 ; 49 : 149–51.

[40] Giron LT, Koller WC. Methods of managing levodopa-induced dyskinesias. Drug Safety 1996 ; 14 : 365–74.

[41] Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations a multicenter study. Mov Disord 2008 ; 23 : 1130–6.

[42] Stefani CV, Drapier S, Peron J, et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusion : an effective and cognitive well-tolerated solution for untreatable motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2005 ; Suppl 10 : 79.

[43] Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology 2005 ; 64 : 216–23.

[44] Devos D, French Duodopa Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2009 ; 24 : 993–1000.

[45] Devos D, Krystkowiak P, Clement F, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 ; 78 : 470–555.

[46] Parkinson study group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 176–83.

Traitement chirurgical

Chapitre 13

V. Fraix

Les différentes techniques chirurgicales et leurs indications

Introduction

Au début du xxe siècle, le traitement de la maladie de Parkinson était neurochirurgical et consistait à réaliser des lésions du faisceau corticospinal permettant de supprimer le tremblement de repos, parallèlement à la survenue d'une parésie. Dès les années 1950, la réalisation de lésions plus ciblées dans l'anse lenticulaire et le globus pallidum (GP) a été proposée, alors que, parallèlement, l'effet bénéfique des lésions du noyau ventrolatéral du thalamus sur le tremblement de repos et la rigidité était démontré. L'avènement de la dopathérapie, la variabilité des techniques d'approche chirurgicale et des résultats cliniques marquèrent le déclin de la chirurgie lésionnelle de la maladie de Parkinson entre les années 1970 et 1980, hormis les thalamotomies focalisées au noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus, réservées aux formes tremblantes sévères de la maladie de Parkinson, résistant au traitement médicamenteux. Cependant, face aux limites des traitements à visée dopaminergique responsables de fluctuations motrices et de dyskinésies liées à la lévodopa, on assiste, depuis le début des années 1990, à un regain d'intérêt pour les traitements neurochirurgicaux de la maladie de Parkinson. Les progrès de la neuro-imagerie, des techniques de chirurgie stéréotaxique et l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base ont permis d'une part d'améliorer les techniques lésionnelles avec la réalisation de lésions plus ciblées du thalamus et du GP, et d'autre part de développer la technique de stimulation cérébrale profonde de différentes structures. Parallèlement, les premières greffes intrastriatales de neurones dopaminergiques fœtaux étaient pratiquées, basées sur l'observation d'un déficit dopaminergique au sein du putamen au cours de la maladie de Parkinson. Le recours à un traitement neurochirurgical au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson ne concerne qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection définis. Le choix de la technique doit concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale [1].

Critères de sélection des patients

Prérequis

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson, indépendamment de la technique utilisée, ne concerne que 5 à 10 % des patients, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimal. À partir de 1989, le nombre croissant de programmes de greffes neuronales a rapidement fait apparaître la nécessité de définir des critères de sélection et d'évaluation des patients susceptibles d'être candidats à un traitement neurochirurgical. Ainsi la publication de ces critères dans le protocole CAPIT (Core Asessment Program for Intracerebral Transplantation) a-t-elle permis aux différentes équipes d'avoir une base commune d'évaluation des patients [2]. Le développement des autres techniques neurochirurgicales, lésions et stimulation cérébrale profonde, a souligné la nécessité de révision de ce protocole initial, aboutissant à la rédaction du programme d'évaluation CAPSIT (Core Asessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation), destiné à tous les types de traitements neurochirurgicaux proposés dans la maladie de Parkinson [3]. Les recommandations formulées par la Conférence de consensus

sur la maladie de Parkinson en 2000 au sujet des indications et des critères de sélection des patients candidats à un traitement neurochirurgical sont basées sur les critères de ces programmes d'évaluation formelle et sur l'expérience acquise par les différents centres français impliqués dans la chirurgie de la maladie de Parkinson. La définition de critères de sélection rigoureux permet d'établir les caractéristiques des patients pour lesquels le plus grand bénéfice clinique peut être attendu au long cours et pouvant tolérer, à la fois sur le plan physique, émotionnel et comportemental, une chirurgie difficile et une prise en charge contraignante au long cours. Ces critères de sélection permettent également d'identifier les patients ne relevant pas d'une indication chirurgicale et de leur proposer une prise en charge médicale optimale.

Indications

Ainsi le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson, indépendamment de la technique utilisée, ne s'applique qu'à un nombre restreint de patients, 5 à 10 %, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante (score de Hoehn et Yahr ≥ 3 et échelle de Schwab et England ≤ 60 % en phase *off*). Ce caractère invalidant peut être lié soit à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrices de la dopathérapie, fluctuations et dyskinésies, et ce malgré un traitement optimal. Au cours des dernières années, de nouvelles indications ont peu à peu émergé et concernent les sujets jeunes, en activité, dont le handicap moteur est moindre, afin de limiter le risque de retentissement socioprofessionnel péjoratif lorsque la maladie évolue, mais également des sujets développant des effets secondaires psychocomportementaux des traitements dopaminergiques.

Critères de sélection

Les patients candidats à une intervention neurochirurgicale doivent satisfaire à plusieurs critères.

Ils présentent une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de l'UKPDSBB (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank) comportant [4] :

- l'existence d'un tremblement de repos et/ou d'une bradykinésie, associé(e) à au moins un des symptômes suivants : rigidité, trouble postural, tremblement de repos ou bradykinésie ;
- l'absence d'autre maladie neurologique, de prise de médicaments toxiques ou de drogues, de tumeur, d'infection ou de pathologie cardiovasculaire ;
- l'absence d'argument clinique en faveur d'un autre syndrome parkinsonien ;
- une réponse dopaminergique significative s'exprimant par une amélioration du score moteur de l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Une durée d'évolution supérieure à 5 ans permet de limiter au moins en partie le risque d'erreur diagnostique, notamment vis-à-vis des autres syndromes parkinsoniens et plus particulièrement des atrophies multisystématisées en raison de leur dopasensibilité possible. Ainsi, l'absence d'atypie clinique après une durée d'évolution supérieure à 5 ans limite le risque d'évolution vers un syndrome parkinsonien atypique. Un parkinsonisme juvénile autosomique récessif dopasensible est également une indication de traitement neurochirurgical si le handicap généré le justifie.

Le syndrome parkinsonien doit être dopasensible. Les critères de l'UKPDSBB requièrent une amélioration d'au moins 30 % du score moteur de l'UPDRS lors d'un test pharmacologique à la lévodopa pour retenir la dopasensibilité d'un syndrome parkinsonien. Hormis dans les cas de tremblement invalidant persistant, une réponse dopaminergique significative est prédictive de la réponse chirurgicale [5]. Une amélioration d'au moins 50 % du score moteur de l'UPDRS après une dose supraliminaire de lévodopa est requise pour envisager une intervention neurochirurgicale, les symptômes peu ou pas dopasensibles, essentiellement les symptômes axiaux, n'étant que peu ou pas améliorés par la chirurgie. La réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique complète les critères cliniques et permet d'éliminer une cause lésionnelle ou de détecter des anomalies pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien atypique. Elle permet également de s'assurer de l'absence d'atrophie sévère, d'hypersignaux diffus en pondération T2 ou de malformation sur le trajet théorique d'accès à la cible anatomique choisie, pour limiter le risque de complication chirurgicale.

L'état général ou physiologique doit être satisfaisant. Le jeune âge des patients est un facteur prédictif d'amélioration motrice, notamment après stimulation des noyaux subthalamiques, et le risque de complication intracérébrale hémorragique lors de la procédure chirurgicale ou de troubles cognitifs et comportementaux est d'autant plus important que le sujet est âgé. La limite d'âge pour une intervention neurochirurgicale a été arbitrairement fixée à 70 ans. Il s'agit toutefois d'un critère de sélection relatif qui doit être pris en compte en fonction des autres critères mentionnés, que ce soit la présence de symptômes axiaux invalidants mais peu ou pas dopasensibles, ou de troubles cognitifs. L'absence de maladie générale évolutive, cardiaque, pulmonaire, rénale, hématologique ou cancéreuse est un préalable indispensable à l'indication neurochirurgicale. Un traitement anticoagulant par antivitamine K ou antiagrégant plaquettaire par aspirine ou anti-inflammatoire non stéroïdien ne pouvant être interrompu constitue une contre-indication à un traitement neurochirurgical [6].

Les conséquences de la chirurgie sur le statut cognitif, notamment avec la technique de stimulation cérébrale profonde, sont limitées en l'absence de trouble de la mémoire ou d'altération des fonctions exécutives au préalable. Des troubles comportementaux, souvent transitoires, mais parfois permanents, en particulier sous la forme d'une apathie, surtout après stimulation des noyaux subthalamiques (NST), ont été rapportés au cours des dernières années, justifiant l'intégration de critères cognitifs et comportementaux aux critères de sélection. Le bilan de présélection recommandé comporte au mieux une échelle d'efficience cognitive globale telle que l'échelle de démence de Mattis, une étude détaillée des fonctions exécutives, dont les différents aspects peuvent être évalués à l'aide d'une échelle composite, la recherche systématique de troubles anxiodépressifs au cours d'un entretien, pouvant être évalués formellement à l'aide de l'échelle de dépression de Beck (BDI) ou de Montgomery et Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale [MADRS]) et la recherche d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique. La présence d'un syndrome démentiel, défini par un score à l'échelle de Mattis inférieur à 130/144 ou d'un syndrome dysexécutif sévère, constitue un critère d'exclusion à un traitement neurochirurgical en raison du risque d'aggravation postopératoire. L'indication neurochirurgicale peut toutefois être discutée, au cas par cas, lorsque des patients ayant un score à l'échelle de Mattis compris entre 120 et 130/144 ont un profil évolutif stable sur au moins 12 mois et remplissent par ailleurs l'ensemble des autres critères de sélection [6]. Un syndrome dépressif sévère évolutif ou des troubles comportementaux non stabilisés constituent des contre-indications au moins temporaires à la chirurgie. Un comportement addictif vis-à-vis des traitements à visée dopaminergique rendra difficile la prise en charge postopératoire, mais ne constitue pas une contre-indication à une intervention neurochirurgicale. La survenue d'une psychose ou d'hallucinations, lorsqu'elles ne sont pas sous-tendues par un trouble cognitif débutant, et si leur caractère iatrogène médicamenteux est probable, nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique, au besoin à l'aide de clozapine, préalablement à toute prise en charge chirurgicale.

Le contexte social et personnel doit être pris en considération dans la décision finale de sélection [7]. L'amélioration motrice souvent rapide après traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson va permettre au patient de retrouver une autonomie dans la vie quotidienne qui peut bouleverser l'équilibre personnel et familial qui s'était établi autour de la maladie, rompant les processus d'adaptation au handicap. Les patients opérés, présentant les formes les plus graves de maladie de Parkinson, sont souvent déjà exclus socialement depuis plusieurs années, et l'amélioration du handicap moteur ne facilite pas toujours à elle seule la réintégration sociale, même chez les patients les plus jeunes. Une intervention neurochirurgicale plus précoce dans l'évolution de la maladie de Parkinson, dès le début des fluctuations motrices et avant que le fardeau de la maladie ne soit trop important, pourrait être recommandée, mais doit être contrebalancée avec le risque chirurgical [7]. Il apparaît donc indispensable de prendre en considération les attentes des patients ainsi que de leur entourage, et de tenir compte de la capacité des patients à tolérer une intervention neurochirurgicale longue et stressante, réalisée sous anesthésie locale le plus souvent, et la capacité à accepter les contraintes liées au suivi ultérieur. Une prise en charge psychologique du patient et de son entourage, avant, pendant mais également au décours de l'intervention est recommandée pour la réussite de celle-ci.

Chirurgie lésionnelle et stimulation cérébrale profonde

Bases anatomofonctionnelles

(figure 13.1)

Selon le schéma de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base, proposé par Albin et DeLong, il existe au cours de la maladie de Parkinson une hyperactivité du globus pallidum interne (GPi) et de la substance noire pars reticulata (SNr) liée à des décharges excessives des voies glutamatergiques subthalamopallidales. L'hyperactivité du complexe GPi/SNr a pour effet d'inhiber la voie de sortie thalamocorticale. L'origine de l'hyperactivité du NST reste débattue, elle pourrait être le résultat d'une hyperactivité de la voie corticosubthalamique, faisant de ce noyau une structure majeure dans l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base [8]. L'étude des modèles animaux de maladie de Parkinson (singe MPTP [1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine], rats traités par 6-OHDA) a permis de démontrer qu'une lésion de l'une ou l'autre de ces structures anatomiques permettait d'améliorer les symptômes moteurs parkinsoniens.

Mécanismes d'action

La réalisation des premières lésions était basée sur des données empiriques et sur les constatations anatomiques faites après lésion vasculaire de ces structures. Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde restent méconnus, mais celle-ci reproduit les effets d'une lésion pour une fréquence de stimulation supérieure ou égale à 50 Hz, généralement 130 Hz. La stimulation à

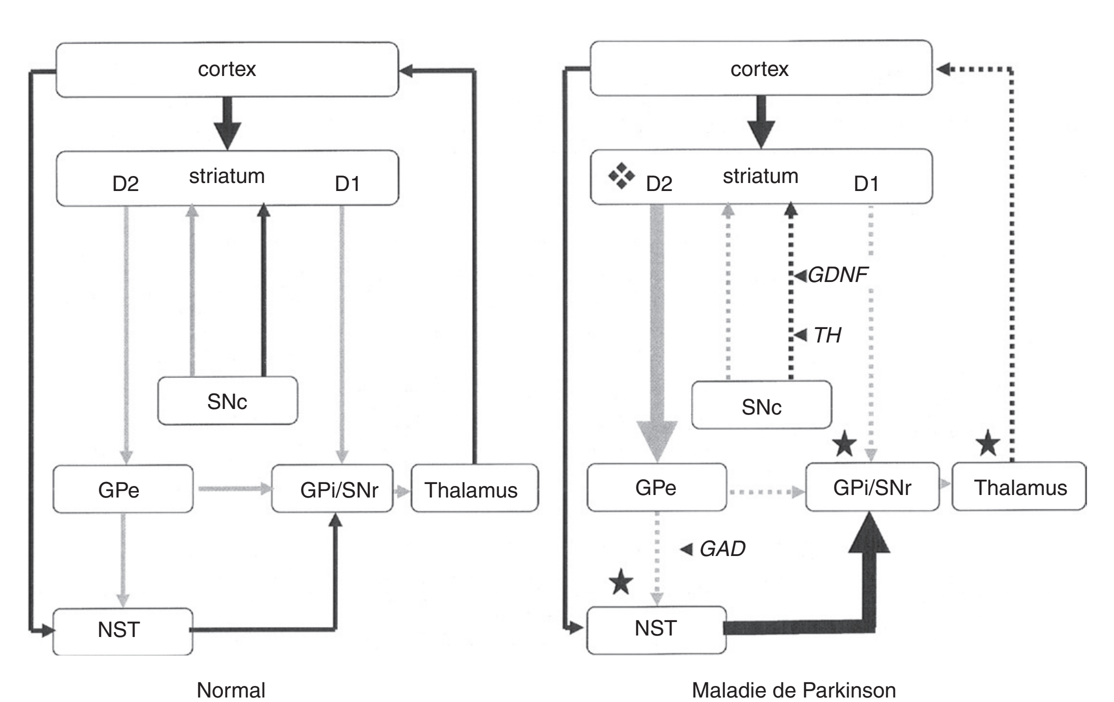


Figure 13.1. Organisation anatomofonctionnelle des ganglions de la base (situation normale et pathologique dans la maladie de Parkinson).

Les différentes cibles des traitements neurochirurgicaux de la maladie de Parkinson sont précisées.

SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; GPi : globus pallidum interne ; GPe : globus pallidum externe ; NST : noyau subthalamique ; D_1, D_2 : récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 ; TH : tyrosine hydroxylase ; GDNF : *glial cell-derived neurotrophic factor* (facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales) ; GAD : *glutamic acid decarboxylase* (décarboxylase de l'acide glutamique).

Les flèches noires représentent les voies excitatrices, glutamatergiques, les flèches grises indiquent les voies inhibitrices, gabaergiques. Les flèches larges traduisent une hyperactivité, les flèches pointillées reflètent une hypoactivité.

❖ cible des greffes neuronales ; ★ cible des lésions ou de la stimulation à haute fréquence ; ◀ cible de la thérapie génique.

haute fréquence pourrait agir en inactivant des populations neuronales par l'intermédiaire de la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur, ou par blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques. Cependant, la fréquence de stimulation chronique semble trop basse et le blocage au long cours de la dépolarisation cellulaire paraît peu probable, alors que les effets cliniques de la stimulation sont permanents. La fréquence élevée de stimulation appliquée de façon synchrone à une large population neuronale pourrait soit alimenter les fibres efférentes avec une activité à haute fréquence, de type gamma, favorable car peut-être prokinétique, soit brouiller le pattern d'activité pathologique de ces populations neuronales observé au cours de la maladie de Parkinson [9]. Les premiers enregistrements électrophysiologiques réalisés par Albe-Fessard en 1967 à l'aide de microélectrodes ont permis de mettre en évidence la présence de cellules dont l'activité est synchrone du tremblement de repos parkinsonien au sein du thalamus moteur, et plus particulièrement au niveau du noyau Vim qui reçoit des afférences cérébelleuses, et du noyau ventro-oral postérieur. Les lésions et la stimulation à haute fréquence pourraient agir en bloquant ces signaux oscillatoires anormaux par l'intermédiaire d'une modification de leur fréquence de décharge. La suppression de l'hyperactivité du GPi par une lésion ou par l'application d'une stimulation à haute fréquence pourrait restaurer un niveau physiologique d'activité au sein des voies thalamocorticales. Dans les modèles animaux de maladie de Parkinson, la réalisation d'une lésion du NST ou l'application d'une stimulation à haute fréquence améliore la symptomatologie parkinsonienne en modulant l'hyperactivité des voies de sortie et des aires corticales de projection des ganglions de la base [10].

Aspects techniques chirurgicaux [11]

Repérage anatomique et électrophysiologique de la cible

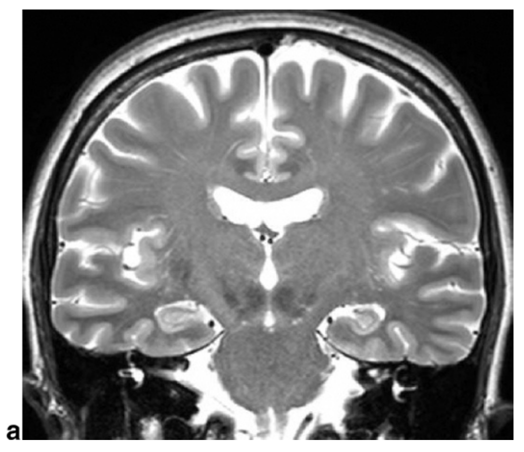
Les procédures chirurgicales peuvent varier d'un centre à l'autre mais reposent, pour toutes les cibles, sur les mêmes principes. L'étape initiale est le repérage anatomique de la cible par une ou plusieurs techniques telles que la ventriculographie ou l'IRM encéphalique en conditions stéréotaxiques, utilisées individuellement ou couplées pour une plus grande précision anatomique. L'étape suivante consiste à implanter la ou les électrode(s) dans la cible choisie en vue de la réalisation d'une lésion ou pour une stimulation cérébrale profonde. La progression des électrodes jusqu'à la cible est suivie par téléradiographie ou radioscopie et par l'étude électrophysiologique des structures anatomiques traversées. Ces enregistrements électrophysiologiques sont réalisés au mieux à l'aide de microélectrodes permettant l'étude de trajectoires multiples parallèles mais exposant à un risque hémorragique un peu plus important qu'en l'absence d'étude électrophysiologique.

Évaluation clinique peropératoire

La réalisation de l'intervention neurochirurgicale sous anesthésie locale, alors que le patient est à jeun de tout traitement antiparkinsonien, permet d'évaluer les effets cliniques directs, bénéfiques et secondaires de la stimulation à haute fréquence des électrodes afin de déterminer la trajectoire idéale d'implantation définitive de l'électrode chronique de stimulation ou le site définitif de la lésion à pratiquer. La cible définitive est choisie en fonction de la qualité des enregistrements électrophysiologiques et de la fenêtre thérapeutique observée lors de l'évaluation clinique peropératoire.

Techniques lésionnelles et matériel de stimulation à haute fréquence

Les lésions sont pratiquées selon la technique de thermocoagulation par radiofréquence ou plus rarement par radiochirurgie avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 Gray. La technique de stimulation à haute fréquence implique le remplacement de la microélectrode de la trajectoire choisie par une électrode de stimulation chronique dont l'extrémité est constituée de quatre contacts de 1,5 mm séparés de 0,5 à 1,5 mm selon le modèle choisi (modèle 3389™ ou 3387™, Medtronic, Minneapolis, États-Unis) [figure 13.2]. Une fois fixée au crâne, l'électrode est reliée par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur mono- ou bi-canal (Soletra™ ou Kinetra™, Medtronic) implanté généralement dans la région sous-claviculaire ou plus rarement dans



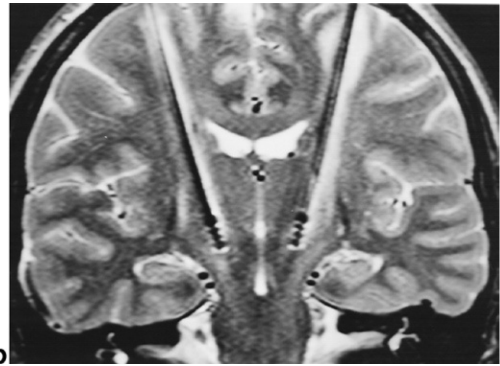


Figure 13.2. Stimulation bilatérale des noyaux subthalamiques.
IRM encéphalique, séquences pondérées T2, coupes coronales. **a.** Visualisation des noyaux subthalamiques avant implantation visible sous la forme d'un hyposignal. **b.** Visualisation des électrodes (électrodes DBS 3389™, Medtronic) implantées dans les noyaux subthalamiques.

la paroi abdominale au cours d'un autre temps opératoire. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation (modèle 7432™ ou N'vision modèle 8840™, Medtronic) permettant de choisir le type de stimulation, mono- ou bipolaire, le ou les contact(s) ayant la plus grande marge d'efficacité thérapeutique et qui seront stimulés de façon chronique, l'intensité de la stimulation (0 à 10,5 V), la largeur de l'impulsion électrique (60 à 450 µs) et la fréquence de stimulation (2 ou 3 Hz à 185 ou 250 Hz selon le modèle). Des ajustements répétés des paramètres de stimulation et une adaptation parallèle du traitement médicamenteux sont nécessaires, principalement au cours de la première année postopératoire, pour obtenir un état moteur stable. Les paramètres électriques chroniques utilisés sont habituellement compris entre 2,5 et 3,5 V pour l'intensité, 60 et 90 µs pour la largeur d'impulsion et 130 et 185 Hz pour la fréquence de la stimulation. La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur a été évaluée, dans le cas d'une stimulation bilatérale du NST, à 5 ans.

Complications

Chirurgie lésionnelle

La survenue d'effets secondaires transitoires est fréquente en période postopératoire immédiate après la réalisation de lésions unilatérales, affectant près de 18 % des patients. Une incidence élevée de complications au long cours est observée après chirurgie lésionnelle bilatérale. Les thalamotomies bilatérales sont fréquemment associées à une dysarthrie, une dysphagie ou des troubles cognitifs. Après pallidotomie bilatérale, des effets secondaires persistants, à type d'amputation du champ visuel, de déficit moteur, de trouble de la stabilité posturale ou de troubles cognitifs ont été rapportés.

Stimulation à haute fréquence

Les événements indésirables pouvant être observés avec la technique de stimulation à haute fréquence peuvent être divisés en effets indésirables liés à la procédure chirurgicale, au matériel implanté, à la stimulation et aux modifications thérapeutiques. Les modifications comportementales et cognitives observées après stimulation cérébrale profonde sont probablement multifactorielles. Leur fréquence de survenue reste cependant inférieure à celle observée lors de la pratique de lésions.

Les complications liées à la procédure chirurgicale retentissant sur les activités de la vie quotidienne concernent 2 à 4 % des patients après implantation d'électrodes cérébrales profondes. La survenue d'un hématome intracérébral peut être associée à un déficit neurologique variable selon la topographie et la taille de la lésion. L'IRM encéphalique postopératoire peut révéler une contusion ou une suffusion hémorragique le long du trajet de l'électrode, symptomatique ou non, régressive en quelques semaines. La technique de repérage électrophysiologique peropératoire des différentes structures anatomiques, à l'aide d'une

à cinq microélectrodes habituellement, a été mise en cause dans l'augmentation du risque de survenue de complications hémorragiques.

Le risque de survenue de complications liées au matériel implanté est très variable d'une équipe à l'autre. Les complications infectieuses secondaires à l'implantation de matériel étranger surviennent dans 2 % des cas. Elles nécessitent le retrait du matériel jusqu'à la guérison et avant toute réimplantation. D'autres complications relatives à l'implantation du matériel ont été décrites, incluant des cas de fracture du câble de connexion, fracture ou déplacement d'électrode, des cas de dysfonctionnement du neurostimulateur, des cas d'érosion cutanée en regard du matériel implanté, qu'il s'agisse du connecteur, du câble de connexion ou du neurostimulateur.

Les effets secondaires provoqués par la stimulation sont réversibles à l'arrêt de celle-ci. Ils peuvent être différents selon la cible et leur survenue peut être favorisée par un positionnement non optimal des électrodes. Ils peuvent être limités par le maintien d'une intensité de stimulation infraliminaire, c'est-à-dire inférieure au seuil de survenue de l'effet secondaire, ou par une modification des paramètres de stimulation ou des contacts stimulés. Parfois l'amélioration de la symptomatologie parkinsonienne, en particulier des formes sévères de tremblement, ne peut pas être obtenue sans la persistance d'effets secondaires liés à la stimulation, et un compromis est nécessaire dans le choix des paramètres chroniques de stimulation afin d'obtenir une amélioration motrice satisfaisante au prix d'une tolérance correcte.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec la stimulation du Vim sont les paresthésies controlatérales à la stimulation, souvent transitoires à la mise en route du neurostimulateur, et la dysarthrie, qui reste cependant moins fréquente qu'après lésion thalamique. Le noyau Vim du thalamus recevant des afférences cérébelleuses, l'augmentation de l'intensité de la stimulation peut être compliquée par la survenue d'un syndrome cérébelleux.

Les effets secondaires pouvant être observés lors de la stimulation du GPi consistent essentiellement en troubles visuels, souvent sous la forme de flashs transitoires ou plus rarement sous la forme d'une amputation du champ visuel si l'intensité de la stimulation est trop élevée, et ce en raison d'une diffusion au tractus optique situé à proximité.

De nombreux effets secondaires ont été rapportés avec la stimulation du NST. Une contraction d'un membre, de type dystonique, peut être une conséquence de la diffusion de la stimulation au faisceau pyramidal et peut être favorisée par un positionnement trop latéral de l'électrode par rapport à la partie sensorimotrice du NST.

Des effets secondaires similaires ont été également observés lors de la stimulation du noyau Vim et du GPi. Des paresthésies, une dysarthrie, une aggravation de la stabilité posturale, des déviations monoculaires, des phénomènes végétatifs à type de nausées, chaleur, sueurs, malaises ont été rapportés lors des réglages des paramètres de stimulation. Ceux-ci doivent être maintenus, dans la mesure du possible, en deçà du seuil de survenue de ces effets indésirables.

La survenue ou l'aggravation d'une apraxie à l'ouverture des yeux est rapportée chez 15 % des patients opérés. Une prise de poids de l'ordre de 12 % est observée et ne semble pas seulement liée à la diminution des dyskinésies liées à la lévodopa. La survenue de dyskinésies en période postopératoire immédiate est le résultat de la combinaison de l'augmentation de l'intensité de la stimulation et du traitement à visée dopaminergique, dont les doses quotidiennes ne sont réduites que progressivement. Ce phénomène indique un positionnement correct de l'électrode dans la partie sensorimotrice du NST. La survenue des dyskinésies peut être retardée de quelques heures après la majoration de l'intensité de la stimulation, impliquant une augmentation très progressive et de préférence en début de journée des paramètres de stimulation, surtout chez les sujets ayant les dyskinésies les plus sévères sous lévodopa.

La prévalence des troubles comportementaux et psychiatriques après stimulation cérébrale profonde est difficile à estimer en raison de la taille relativement réduite des séries publiées. Ils ont été essentiellement rapportés après stimulation du NST. Dans la plupart des cas, leur gravité reste modérée et ils sont transitoires. Ils peuvent survenir durant la procédure chirurgicale ou dans les semaines ou mois suivants. Le risque de survenue d'une confusion per- ou postopératoire

immédiate est d'autant plus important que le sujet est âgé ou reçoit des doses quotidiennes importantes de traitement dopaminergique, sans réduction préalable à l'intervention chirurgicale. Les troubles de l'humeur à type de dépression, lorsqu'ils préexistaient à l'intervention, peuvent être améliorés, inchangés ou aggravés après stimulation du NST, aboutissant dans de rares cas à une tentative de suicide. Une apathie peut survenir dans les 3 à 12 mois suivant l'intervention, principalement après stimulation du NST, précipitée par la réduction, parfois drastique, du traitement antiparkinsonien, permise par l'amélioration motrice liée à la stimulation cérébrale profonde. Elle peut parfois devenir permanente et ne pas être améliorée par l'augmentation du traitement dopaminergique. Plusieurs cas de manie ont été rapportés en période postopératoire immédiate, principalement après stimulation du NST, et sont prévenus par la réduction du traitement à visée dopaminergique quelques jours avant l'implantation des électrodes. Outre les changements de traitement, il est vraisemblable que d'autres facteurs interviennent dans la survenue de ces troubles comportementaux tels que la personnalité du patient, le stress opératoire et les conséquences de la modification de l'état moteur sur la vie sociale. [12]

Résultats (tableau 13.1)

Thalamus

Malgré l'hétérogénéité des études publiées, l'ensemble des données concordent pour affirmer que la réalisation de lésions du noyau Vim du thalamus permet d'améliorer le tremblement de repos controlatéral dans 50 à 90 % des cas [13]. Un effet bénéfique sur la rigidité peut être observé en cas de lésion plus antérieure, au niveau du noyau ventro-oral antérieur, et une réduction des dyskinésies liées à la lévodopa a été rapportée lors de lésions du complexe ventral intermédiaire ventro-oral. Le tremblement ipsilatéral à la lésion, la bradykinésie, la marche et la stabilité posturale ne sont pas améliorés après thalamotomie, ne permettant pas de réduction du traitement dopaminergique. Devant être circonscrite à un seul hémisphère en raison des effets secondaires observés après lésion bilatérale, la place actuelle des lésions unilatérales du noyau Vim paraît limitée aux formes tremblantes sévères unilatérales mais non évolutives de maladie de Parkinson, en cas de contre-indication à la stimulation à haute fréquence. Le noyau Vim du thalamus a également été la première cible anatomique de la stimulation cérébrale profonde proposée pour traiter le trem-

Tableau 13.1
Effets et indications de la stimulation du NST, du GPI et du thalamus dans la maladie de Parkinson.

	NST	GPi	Thalamus
Tremblement			
– court terme	+ +	+ +	+ + +
– long terme	+ + +	+ +	+ +
Akinésie	+ + +	+ +	0/–
Rigidité	+ + +	+ +	+
Marche	+ + +	+ +/–	0/–
Dystonie de *off*	+ + +	+ +	0/–
Dyskinésies liées à la lévodopa			
– court terme	+ +	+ + +	+/+ +
– long terme	+ + +	+ + +	+/+ +
Difficultés de prise en charge postopératoire	Grandes	Moyennes	Moyennes
Consommation d'énergie du neurostimulateur	Faible	Grande	Moyenne
Réduction postopératoire du traitement médicamenteux	+ + +	+/0	+/0

NST : noyau subthalamique ; GPi : globus pallidum interne ; + + + : efficacité importante, indication préférentielle ; + + : efficacité moyenne, indication possible ; + : faible efficacité, indication discutable ; 0 : pas d'effet, pas d'indication ; – : aggravation possible, pas d'indication.

blement parkinsonien réfractaire à la lévodopa, initialement chez des patients ayant eu une thalamotomie controlatérale et afin de limiter le risque de survenue d'effets secondaires lié à des lésions bilatérales [14]. La stimulation du noyau Vim permet de contrôler le tremblement de repos controlatéral de la maladie de Parkinson dans 80 % des cas et de réduire, parallèlement, le traitement médicamenteux de 30 % en moyenne. L'amélioration du tremblement de repos après stimulation à haute fréquence du noyau Vim est comparable à celle rapportée après thalamotomie, avec un risque de survenue d'effets indésirables moindre et un meilleur bénéfice fonctionnel 1 an après l'intervention [15]. Au long cours, cependant, un échappement du tremblement est fréquemment noté, aux membres inférieurs principalement. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel, l'akinésie et la marche ne sont pas améliorées alors qu'elles font partie des symptômes moteurs les plus invalidants. Une amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa a été observée lorsque l'électrode est plus profonde, postérieure et médiane que la cible théorique, vraisemblablement au niveau du centre médian. Les formes purement tremblantes de maladie de Parkinson sont rares, elles évoluent souvent vers une forme mixte, tremblante et akinétorigide, avec des complications motrices de la lévodopa. La stimulation du noyau Vim ne permet pas, au long cours, de contrôle satisfaisant des symptômes moteurs les plus invalidants.

Pallidum

Laitinen a réactualisé la technique de pallidotomie en 1992 en réalisant des thermocoagulations de la portion ventropostérolatérale du pallidum interne [16]. Des effets cliniques discordants ont été rapportés selon la localisation précise de la lésion. Si celle-ci est antéromésiale, elle s'accompagne préférentiellement d'une atténuation des dyskinésies en phase *on* d'effet médicamenteux et d'une amélioration de la rigidité en phase *off*. Une localisation plus centrale est associée à une amélioration de l'akinésie. Une revue de la littérature, recensant 85 études portant sur les effets de la pallidotomie unilatérale au cours de la maladie de Parkinson, incluant un total de 1735 patients, permet de confirmer son effet clinique bénéfique [17]. Elle permet en effet d'obtenir une amélioration des symptômes moteurs controlatéraux en phase *off*, incluant tremblement, rigidité et akinésie, chiffrée à 45 % en moyenne. L'amélioration motrice reste cependant insuffisante pour réduire le traitement à visée dopaminergique, et au long cours, ce dernier doit souvent être majoré de 5 à 50 % selon les études. Le principal bénéfice de la pallidotomie est observé dans la réduction considérable des dyskinésies liées à la lévodopa, qui peut atteindre 80 à 90 %. Quelques études au long cours confirment le maintien de ce bénéfice clinique durant 2 à 5 ans. La pallidotomie a l'avantage de pouvoir être réalisée en une seule session, limitant le coût de la prise en charge des patients ; cependant, les risques liés à sa réalisation bilatérale en limitent à l'heure actuelle l'indication.

La stimulation pallidale a des effets similaires aux pallidotomies, avec un risque d'effets indésirables moindre lorsqu'elle est pratiquée de façon bilatérale. L'effet le plus constant de la stimulation pallidale est également une réduction des dyskinésies controlatérales liées à la lévodopa, de l'ordre de 40 à 80 %. Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés de 20 à 30 % avec une stimulation unilatérale et de 30 à 50 % avec une stimulation bilatérale [18]. Des effets moteurs contradictoires ont été rapportés en fonction de la localisation du plot de stimulation au sein du GPi. La stimulation de la portion ventrale du GPi améliore les dyskinésies liées à la lévodopa et la rigidité, alors que la stimulation de sa portion dorsale améliorerait l'akinésie mais aggraverait les dyskinésies. L'amélioration motrice modérée et variable liée à la stimulation pallidale ne permet généralement pas de réduire les doses quotidiennes de lévodopa. L'effet antidyskinétique de la stimulation pallidale est donc probablement lié à un effet direct de celle-ci sur les dyskinésies. L'amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa est maintenue au long cours alors que l'effet bénéfique initial sur les symptômes moteurs de la phase *off* et le retentissement sur les activités de la vie quotidienne sont perdus au-delà de la première année [18].

Noyau subthalamique

La réalisation de subthalamotomies est rare et depuis 1963, date de la première lésion pratiquée dans le NST, seuls quelques cas ont été rapportés. Cette pratique reste limitée vraisemblablement en raison du risque de survenue de mouvements

anormaux involontaires balliques controlatéraux à la lésion. Introduite en 1993, la stimulation du NST permet de réduire les scores moteurs sans traitement de l'échelle UPDRS de l'ordre de 52–60 % [19,20]. L'ensemble des symptômes moteurs de la triade parkinsonienne est amélioré de façon significative, ainsi que les dystonies de *off* et les symptômes moteurs axiaux dopasensibles. La qualité de la réponse motrice à la lévodopa avant l'intervention, comprenant l'amélioration de symptômes axiaux tels que la marche et la stabilité posturale, le score moteur préopératoire et la durée d'évolution, est un facteur prédictif des effets de la stimulation du NST. Une longue durée d'évolution, un score moteur préopératoire élevé et une bonne dopasensibilité du syndrome parkinsonien sont des facteurs de bonne réponse à la stimulation subthalamique. La durée des phases *off* est réduite de 68 à 90 % et s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie, reflétée par une amélioration des scores d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne de 50 % en moyenne (sous-score II de l'échelle UPDRS, échelle de Schwab et England) et des scores des échelles de qualité de vie appliquées à la maladie de Parkinson de 34 % (PDQL 37, PDQL 39). L'amélioration de l'état moteur permet de réduire les doses moyennes quotidiennes des traitements à visée dopaminergique de l'ordre de 56 à 80 %. Cette diminution du traitement médicamenteux contribue à la réduction, au long cours, des dyskinésies liées à la lévodopa après stimulation bilatérale du NST de l'ordre de 76 %. La stimulation subthalamique n'altère pas les fonctions cognitives si celles-ci n'étaient pas altérées avant l'intervention ; on peut cependant parfois observer un discret syndrome dysexécutif [21]. Ces résultats sont maintenus 5 ans après l'implantation pour la majorité des patients [19].

L'amélioration de l'état moteur est associée à une amélioration de l'anxiété. Les troubles de l'humeur à type de dépression, lorsqu'ils préexistaient à l'intervention, peuvent être améliorés, inchangés ou aggravés après stimulation du NST, aboutissant dans de rares cas à une tentative de suicide. Une apathie peut survenir ou s'aggraver dans les 3 à 12 mois suivant l'intervention, associée ou non à un syndrome dépressif [12,22]. Elle est souvent, mais pas systématiquement, précipitée par la réduction, parfois drastique, du traitement antiparkinsonien, permise par l'amélioration motrice liée à la stimulation cérébrale profonde [23]. Elle peut parfois devenir permanente et ne pas être améliorée par le traitement dopaminergique. Au long cours, elle peut limiter l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les mécanismes de survenue d'une apathie postopératoire sont discutés : effet direct sur les structures limbiques du NST lorsqu'il est stimulé, ou effet indirect en relation avec un syndrome de sevrage consécutif à la réduction postopératoire du traitement dopaminergique [22,23] ? Ces phénomènes confirment que le NST est probablement une structure clé des circuits limbiques, notamment ceux impliqués dans la régulation de la motivation [24]. Une dénervation dopaminergique des structures mésocorticolimbiques pourrait favoriser la survenue d'une apathie [25]. Plusieurs cas de manie ont été rapportés en période postopératoire immédiate, principalement après stimulation du NST, et sont prévenus par la réduction du traitement à visée dopaminergique quelques jours avant l'implantation des électrodes. Outre les changements de traitement, il est vraisemblable que d'autres facteurs interviennent dans la survenue de ces troubles comportementaux, tels que la personnalité du patient, le stress opératoire et les conséquences de la modification de l'état moteur sur la vie sociale.

L'aggravation de l'akinésie ou l'apparition secondaire de troubles axiaux doparésistants, tels que l'instabilité posturale, le *freezing* de la marche, la dysarthrie et les troubles cognitifs, observés chez certains patients, peuvent être la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie. Ces troubles semblent parfois précipités par la stimulation subthalamique, sans qu'il soit possible à l'heure actuelle de prévoir une telle évolution.

Prise en charge des patients traités par stimulation cérébrale profonde [26]

À l'issue de la prise en charge immédiate, spécialisée, des patients neurostimulés, le suivi au long cours est effectué idéalement en collaboration avec le neurologue traitant, dont le rôle consiste non seulement à ajuster les traitements médicamenteux mais aussi à dispenser les conseils pratiques dont les patients peuvent avoir besoin, et à détecter les troubles moteurs et comportementaux qui pourraient nécessiter une prise en charge spécialisée. Après l'intervention et avant leur retour à domicile, les moyens de vérification du bon fonctionnement du neurostimulateur,

à l'aide d'un poste radio ou d'un programmateur patient (Therapy Access modèle 7436™, Medtronic), sont enseignés au patient. De même, les conseils concernant les risques liés à l'exposition à des ondes électromagnétiques sont prodigués. L'utilisation d'appareils de physiothérapie entraînant un échauffement des tissus tels que les appareils de diathermie est formellement contre-indiquée au niveau du chef, de la région cervicale et du tronc, en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et fatales. La réalisation d'une IRM chez des sujets porteurs de matériel de neurostimulation est contre-indiquée, sauf exception et sous certaines conditions.

Après stimulation subthalamique, la survenue de troubles moteurs ou comportementaux peut prendre différents aspects. La récidive brutale ou rapide de la symptomatologie parkinsonienne évoque en priorité un arrêt du neurostimulateur, qui peut être évité pour les neurostimulateurs bicanaux Kinetra™ (Medtronic), grâce à une option de programmation spécifique permettant d'éviter les arrêts inopinés. Lorsque la récidive de la symptomatologie parkinsonienne est progressive, elle peut nécessiter une majoration des paramètres de stimulation si elle est latéralisée ou une réadaptation du traitement médicamenteux si elle est bilatérale. De même, la présence ou la persistance de mouvements anormaux involontaires au-delà du premier mois postopératoire nécessite une réduction des paramètres de stimulation si les dyskinésies sont latéralisées ou une diminution du traitement médicamenteux si elles sont bilatérales et diffuses. Les dystonies des phases *off* disparaissent avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation à haute fréquence. La survenue de troubles de la marche ou de troubles axiaux pouvant affecter la parole, la déglutition ou l'équilibre nécessite une analyse précise du cours évolutif de ces troubles, de leur rapport avec la stimulation cérébrale profonde et de leur dopasensibilité pour orienter la prise en charge. Ces données sont résumées dans la figure 13.3.

Après un délai de 3 à 5 ans, le score de *freezing* a tendance à se majorer parallèlement à l'aggravation des autres signes axiaux (dysarthrie, instabilité posturale) reflétant l'évolution du processus dégénératif. À ce stade, une nouvelle stratégie simple de réglage des paramètres de stimulation peut être proposée en utilisant une fréquence de 60 Hz avec un voltage plus élevé [27]. Une gamme de fréquence plus basse pourrait ainsi avoir un impact bénéfique sur les structures locomotrices avoisinantes, notamment le noyau pédonculopontin (NPP). Dans certains cas, le *freezing* constituera un effet secondaire de la chirurgie en lien avec un mauvais placement de l'électrode, un effet délétère des hautes fréquences sur les structures locomotrices ou favorisé par une réduction trop importante de la lévodopa en période postopératoire. L'effet de la stimulation du NPP, structure dont l'implication dans le contrôle de la marche est démontrée, est actuellement en cours d'évaluation.

La prise en charge des syndromes dépressifs, s'ils préexistaient à l'intervention, consiste en la poursuite du traitement antidépresseur associée à un suivi psychothérapique. Ce type de prise en charge est en revanche souvent peu efficace si les troubles de l'humeur sont survenus au décours de l'intervention. Ils sont alors fréquemment associés à une apathie et la reprise d'un traitement à visée dopaminergique est souvent efficace. La persistance de troubles comportementaux est rare après les premiers mois suivant l'implantation des électrodes. Les cas d'hypomanie, de manie ou de psychose peuvent nécessiter une réduction des paramètres de stimulation électrique, éventuellement du traitement médicamenteux, voire le recours à des thérapeutiques symptomatiques, telles que la clozapine.

Au cours des 15 dernières années, la technique de stimulation cérébrale profonde à haute fréquence a peu à peu supplanté les techniques lésionnelles, permettant de concilier une efficacité significative et une prise de risque minimale. Les processus d'adaptation sociale et personnelle après stimulation cérébrale profonde sont méconnus dans le domaine des troubles du mouvement. Les difficultés qui commencent à être identifiées pourraient s'apparenter à celles observées après chirurgie de l'épilepsie. Il apparaît indispensable de maintenir un suivi au long cours de ces patients en termes de suivi tant médical que psychologique. Une prise en charge multidisciplinaire rigoureuse, impliquant des neurochirurgiens stéréotacticiens, des neurologues, des neuropsychologues, des neurophysiologistes, des neuroradiologues, des kinésithérapeutes et des ▶

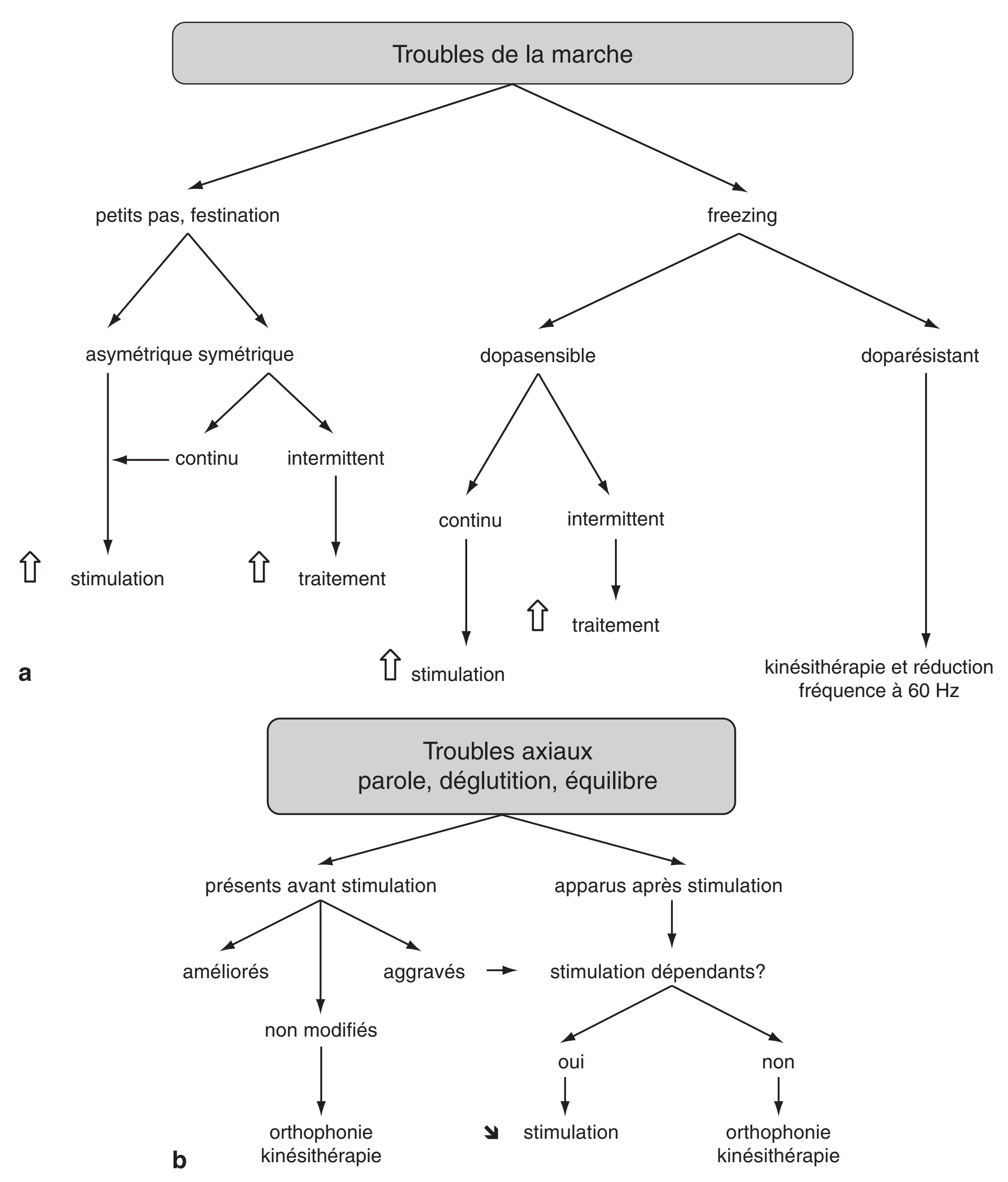


Figure 13.3. Modalités de prise en charge des troubles moteurs après stimulation subthalamique bilatérale.
a. Conduite à tenir face à des troubles de la marche. **b.** Conduite à tenir face à des troubles axiaux.

soignants, est donc le gage de bons résultats à long terme.

Les effets bénéfiques limités de la stimulation du noyau Vim du thalamus ont restreint ses indications au tremblement essentiel et symptomatique, au profit de la stimulation du GPi et du NST. Aucune étude randomisée multicentrique n'a comparé formellement ces deux cibles. Les données disponibles, regroupant une étude randomisée portant sur une petite série de patients et des études comparatives non randomisées, laissent supposer que la stimulation bilatérale du NST a une plus grande efficacité. L'amélioration des symptômes moteurs en phase *off* est plus importante après stimulation bilatérale du NST (49 à 71 % selon les études) qu'après stimulation bilatérale du GPi (35 à 54 % selon les études) et la durée des phases *on* sans dyskinésies passe de 27 à 74 % avec une stimulation subthalamique bilatérale et de 28 à 64 % avec une stimulation pallidale bilatérale [28]. La réduction du traitement médicamenteux est plus importante après stimulation bilatérale du NST qu'après stimulation bilatérale du GPi. L'énergie requise pour obtenir un bénéfice moteur comparable est plus importante avec une stimulation pallidale bilatérale qu'avec une stimulation subthalamique bilatérale, impliquant un remplacement plus fréquent du neurostimulateur. Au long cours, les coûts liés à la stimulation subthalamique sont donc a priori inférieurs à ceux liés à la stimulation pallidale.

Des alternatives à la stimulation du NST sont en cours d'exploration. La stimulation corticale de l'aire motrice pourrait être proposée à des sujets ayant une contre-indication à la mise en place d'électrodes profondes. Elle améliore les symptômes parkinsoniens chez le singe MPTP, mais les effets moteurs observés chez l'homme sont mitigés. La stimulation du NPP pourrait améliorer les troubles posturolocomoteurs de la maladie de Parkinson résistant aux thérapeutiques médicamenteuses ou à la stimulation du NST [29]. Plusieurs équipes ont démontré la faisabilité de l'implantation du NPP et ont pu observer, lors de sa stimulation à basse fréquence (10–25 Hz), une amélioration des scores moteurs basés sur l'échelle UPDRS, une amélioration de la marche, de la posture et de la qualité de vie de patients présentant une maladie de Parkinson ou une paralysie supranucléaire progressive [30–32]. Ces résultats préliminaires enthousiastes sont modérés par les premières études randomisées, qui n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet antiparkinsonien significatif mais ont montré une réduction du nombre de chutes et de la durée des épisodes de *freezing* de la marche [33,34]. Un recul plus important et une étude précise des cibles anatomiques sont nécessaires pour juger de l'intérêt de ce type d'intervention et en préciser les indications.

Transplantations et thérapies cellulaires

Introduction

La maladie de Parkinson fut la première des affections neurodégénératives pour laquelle des thérapies cellulaires furent appliquées, visant à restaurer un fonctionnement normal des voies dopaminergiques centrales. L'attente des patients vis-à-vis de ces thérapeutiques est grande malgré leur caractère encore expérimental pour la plupart.

Bases fondamentales, données expérimentales

De nombreuses études réalisées sur des modèles animaux de la maladie de Parkinson ont permis de démontrer la capacité de survie des greffes de cellules fœtales mésencéphaliques ainsi que la réversibilité du déficit dopaminergique et des modifications comportementales qui en découlent. Les bénéfices observés étaient dépendants du type de cellules transplantées et de la cible anatomique de la transplantation, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec des cellules fœtales mésencéphaliques issues soit de fœtus de rat âgés de 13 à 15 jours, soit de produits d'avortement d'embryons humains âgés de 6 à 8 semaines. Les premiers essais cliniques réalisés chez l'homme sont basés sur ces observations [35].

Greffes neuronales

Greffes médullosurrénaliennes

Les premières greffes réalisées chez l'homme étaient des autogreffes de cellules médullosurrénaliennes. Après prélèvement d'un fragment de médullosurrénale chez les patients parkinsoniens, les cellules dopaminergiques issues de ce fragment étaient transplantées dans leur noyau caudé. Le bénéfice moteur prometteur initialement rapporté n'a pas été confirmé ultérieurement. Il apparaît en effet modéré et transitoire, au prix d'une morbidité importante. Cette technique est définitivement abandonnée.

Greffes de cellules porcines

Les xénogreffes de cellules porcines ont fait l'objet d'une étude de phase I objectivant, chez 3 patients parkinsoniens, une amélioration de 30 % du score moteur de l'UPDRS 1 an après l'intervention. Une étude de phase II, incluant 18 patients, randomisés en deux bras thérapeutiques, chirurgie avec transplantation contre chirurgie sans transplantation, met en évidence une amélioration de l'état moteur dans les deux sous-groupes. Cette technique reste très expérimentale, en raison principalement des risques de survenue d'une zoonose, du risque de transmission de rétrovirus porcins et du risque de rejet de greffe.

Greffes de cellules mésencéphaliques fœtales

Les transplantations de cellules fœtales ont fait l'objet d'un grand nombre d'études pilotes ouvertes dès 1987. La technique consiste à implanter au niveau du striatum des cellules dopaminergiques issues de fœtus dont l'âge gestationnel varie entre 6 et 9 semaines, et vise à rétablir les connexions dopaminergiques ainsi qu'à compenser la dégénérescence des voies dopaminergiques nigrostriées (figure 13.1). L'intervention a lieu sous anesthésie locale ou générale, de façon uni- ou bilatérale, après repérage de la cible de la greffe par IRM. Les conditions de conservation des cellules avant l'intervention, la quantité de cellules greffées et l'utilisation ou non d'immunosuppresseurs après la transplantation pourraient influencer les résultats finaux.

L'augmentation de la captation de fluorodopa de 60 à 70 % du côté du putamen greffé en tomographie par émission de positons témoigne de la viabilité des greffons, confirmée par les études anatomopathologiques, qui mettent en évidence la présence de connexions synaptiques afférentes et efférentes entre les neurones greffés et les neurones du striatum hôte [35]. Des survies prolongées du greffon au-delà de 10 ans ont été observées. La présence, 10 ans après la greffe, de corps de Lewy riches en α-synucléine au sein des cellules greffées suggère que celles-ci ne sont pas épargnées par le processus pathologique. Les études ouvertes, impliquant souvent un faible nombre de patients, ont des résultats cliniques globalement positifs, avec une amélioration du score moteur de l'UPDRS en phase *off*, sans traitement médicamenteux, de l'ordre de 30 à 40 %, apparaissant progressivement à partir du deuxième mois postopératoire et pouvant se maintenir à moyen et long terme, sur 10 à 24 mois. Deux essais cliniques contrôlés, prospectifs, randomisés, en double insu contre placebo, incluant un total de 74 patients parkinsoniens avec un suivi évolutif sur 2 ans pour 34 d'entre eux, ne démontrent pas d'amélioration significative des scores moteurs en phase *off* ni de la qualité de vie, hormis pour les patients âgés de moins de 60 ans dont le score moteur était amélioré de 34 % et celui de l'échelle d'autonomie de Schwab et England de 31 % en phase *off* [36,37]. La qualité de la réponse à la lévodopa avant l'intervention est prédictive du résultat moteur, et la quantité de neurones dopaminergiques viables après transplantation pourrait également être un facteur déterminant de l'amplitude de l'amélioration motrice postopératoire. Après 18 mois de suivi, 15 % des patients ont développé des dyskinésies invalidantes et persistantes malgré l'interruption des traitements dopaminergiques, nécessitant parfois la mise en place d'une stimulation du GPi. Le risque de survenue de dyskinésies ne semble pas lié à la quantité de neurones dopaminergiques greffés et reste mal compris. Les difficultés d'application technique de cette méthode, les considérations éthiques qui en découlent et les récents résultats des essais cliniques contrôlés rendent difficile l'application de cette thérapeutique à un grand nombre de patients.

Cellules souches

Les cellules souches sont des cellules ayant une capacité prolongée d'autorenouvellement et sont

capables, selon leur origine, de se différencier en de multiples types cellulaires. Le développement et l'utilisation de cellules souches comme source renouvelable de neurones dopaminergiques constitue un principe thérapeutique attrayant, faisant l'objet d'un intérêt croissant. Deux voies de recherche sont en cours d'exploration pour tenter de réaliser des greffes dans la maladie de Parkinson [38]. La première fait appel à des techniques de prédifférenciation in vitro des cellules souches en neurones dopaminergiques, avant transplantation, qui permettrait d'avoir une source illimitée de cellules pour la genèse de neurones dopaminergiques. La seconde pourrait être basée sur la différenciation in vivo de cellules souches ou progénitrices en neurones dopaminergiques. La faisabilité de cette technique n'est pas connue et impliquerait l'intégrité des mécanismes de différenciation neuronale intracérébraux au cours de la maladie de Parkinson.

Quatre types de cellules souches candidates ont été étudiés, les cellules souches nerveuses mésencéphaliques fœtales ou adultes, les cellules souches fœtales ou adultes non nerveuses mais issues de la moelle osseuse ou du derme, les cellules souches embryonnaires et les cellules souches de transfert nucléaire. Les mécanismes de différenciation des cellules souches mésencéphaliques fœtales ou adultes sont connus, mais leur transformation en neurones dopaminergiques fonctionnels n'a pas pu être obtenue à ce jour car elles perdent leur capacité à se différencier en neurones dopaminergiques après une culture prolongée, alors qu'elles restent aptes à se différencier en neurones GABAergiques ou glutamatergiques.

Les cellules souches issues de la moelle osseuse peuvent se différencier en cellules exprimant la tyrosine hydroxylase (TH) mais leur capacité de transformation en neurones dopaminergiques reste inconnue. Les cellules souches embryonnaires de souris peuvent se différencier en neurones mésencéphaliques dopaminergiques dont la transplantation chez des rats modèles animaux de la maladie de Parkinson a permis d'obtenir une amélioration fonctionnelle franche. La survie de ces cellules est quatre fois plus élevée que celle des cellules fœtales, mais seulement 22 % des cellules greffées survivent. L'expression de la protéine Nurr 1 par les cellules souches embryonnaires avant transplantation semble jouer un rôle dans la différenciation des neurones mésencéphaliques précurseurs en neurones dopaminergiques et pourrait influencer leur survie.

La capacité de différenciation des cellules souches embryonnaires humaines en neurones dopaminergiques n'a pas été démontrée à ce jour. Si tel était le cas, une approche thérapeutique pourrait consister à prélever des cellules souches humaines chez un patient parkinsonien, à les différencier in vitro et à les réimplanter, limitant ainsi le risque immunitaire, mais impliquant au moins deux interventions neurochirurgicales. Deux problèmes devraient être résolus au préalable : la vérification de la capacité des cellules souches à se multiplier et se différencier en neurones dopaminergiques en quantité suffisante, et la vérification de l'intégrité de leurs fonctions même si elles sont issues d'un cerveau étant le siège d'une affection neurodégénérative. Dans un avenir peut-être plus proche, les cellules souches pourraient servir de vecteur pour le transport et la libération de facteurs de croissance tels que le GDNF (*glial cell-derived neurotrophic factor*) ou d'autres molécules pharmacologiques. Le facteur à délivrer et les moyens nécessaires à sa délivrance ne sont pas établis à ce jour. La mise en œuvre de cette thérapeutique est encore limitée par des difficultés techniques.

Thérapie génique

Bases fondamentales

De nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur la neuroprotection des neurones dopaminergiques ou la restauration d'un fonctionnement normal de la voie nigrostriée sont en cours de développement [38]. Elles font appel à des techniques de remplacement des enzymes de biosynthèse ou de modulation in situ de la neuromédiation et à des techniques neuroprotectrices via l'administration de facteurs neurotrophiques (figure 13.1). Les techniques de transfert du gène codant pour la TH ou d'autres enzymes du métabolisme de la dopamine appliquées à des modèles animaux de la maladie de Parkinson, rongeurs ou primates, au sein du striatum, permettent d'améliorer les symptômes moteurs en augmentant le taux intrastriatal de dopamine, mais ne protègent pas de la perte neuronale dopaminergique progressive.

Essais cliniques

Transfert des gènes codant pour les enzymes de biosynthèse de la dopamine (TH, AADC, CH)

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, l'expression de ces enzymes est diminuée. Le transfert de gènes codant pour ces enzymes vise à améliorer la transformation de la dopamine exogène. Un essai préclinique de transfert de l'ensemble des gènes des enzymes de la TH, décarboxylase d'acide L-amino aromatique (AADC) et GTP cyclohydrolase 1 (CH), à l'aide d'un nouveau vecteur viral a démontré son inocuité et fait l'objet d'un essai de phase I/II [39].

Transfert du gène codant pour la GAD

Le transfert du gène de la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), enzyme clé de la biosynthèse de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) au sein du NST, permettrait, en augmentant son expression, d'inhiber l'hyperactivité du NST observée au cours de la maladie de Parkinson. Un essai clinique de phase I, dont l'objectif principal est l'étude de la tolérance et de l'efficacité de l'administration de doses croissantes de GAD dans le NST de patients parkinsoniens, confirme la faisabilité, la tolérance et l'efficacité clinique évaluée avec la partie motrice de l'UPDRS. Des études complémentaires sont nécessaires pour conforter ces résultats préliminaires [40].

Transfert des gènes codant pour le GDNF et la neurturin

La transfection, dans le striatum et la substance noire de modèles animaux de la maladie de Parkinson, du gène codant pour le GDNF (*glial cell-derived neurotrophic factor*) et pour la neurturin, facteurs neurotrophiques auxquels les neurones dopaminergiques sont sensibles in vitro, permet de prévenir la perte neuronale dopaminergique dans la substance noire et de préserver l'innervation dopaminergique au sein du striatum. L'application clinique de cette technique a fait l'objet de deux études de phase I et I-II chez l'homme [38]. Les résultats préliminaires révèlent que l'administration de GDNF recombinant dans le système ventriculaire de patients parkinsoniens est source d'effets secondaires multiples et variés et que l'administration intrastriatale, associée à une amélioration clinique précoce dans un essai ouvert, mais non confirmée dans l'essai réalisé en double insu, peut entraîner le développement secondaire d'anticorps anti-GDNF dont le rôle pathogène chez l'homme n'est pas connu. Les essais thérapeutiques sont actuellement suspendus. Les données préliminaires du transfert intrastriatal de neurturin confirment sa faisabilité, sa tolérance alors qu'il n'y a pas de modification de la capture de lévodopa au niveau du site transfecté. Un effet bénéfique moteur est observé au-delà de 18 mois postimplantation. Des études randomisées en double insu sont nécessaires pour préciser ces résultats.

Les données de la littérature font actuellement de la stimulation à haute fréquence du NST le traitement chirurgical de référence des formes sévères de la maladie de Parkinson non contrôlées par un traitement médicamenteux optimal. Il s'agit cependant d'une thérapeutique purement symptomatique, tout comme l'ensemble des thérapeutiques médicamenteuses ou chirurgicales actuellement disponibles, qui visent à pallier le déficit dopaminergique et à compenser le dysfonctionnement de la voie nigrostriée. Elles ne prennent pas en compte les autres symptômes invalidants tels que les troubles dysautonomiques, les troubles de la stabilité posturale ou les troubles cognitifs, apparaissant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson et vraisemblablement liés à la dégénérescence d'autres systèmes que le système dopaminergique. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques devrait se concentrer sur les moyens de stopper la progression de la maladie plus que sur les moyens de remplacer les neurones dopaminergiques déficitaires, et devrait vraisemblablement faire appel à des techniques combinées associant transfection de facteurs neurotrophiques, d'enzymes de biosynthèse de la dopamine, d'antioxydants et d'inhibiteurs de l'apoptose.

Bibliographie

[1] Blond S, Touzet G, Krystkowiak P, et al. [Neurosurgical treatment of Parkinson's disease : which technique is best?]. Rev Neurol (Paris) 2000 ; 156 (Suppl. 2 Pt. 2) : 257–69.

[2] Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). Mov Disord 1992 ; 7 (1) : 2–13.

[3] Defer GL, Widner H, Marie RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). Mov Disord 1999 ; 14 (4) : 572–84.

[4] Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. Adv Neurol 1990 ; 53 : 245–9.

[5] Fahn S, Elton RL. committee MotUd. Unified Parkinson's disease rating scale. In : Fahn S, Marsden CD, Calne DB, et al, éditors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park : Mac Millan Health Care Information ; 1987, p. 153–63.

[6] Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease : patient selection and evaluation. Mov Disord 2002 ; 17 (Suppl. 3) : S94–101.

[7] Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease : a randomized, controlled trial. Neurology 2007 ; 68 (4) : 267–71.

[8] Benarroch EE. Subthalamic nucleus and its connections : anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. Neurology 2008 ; 70 (21) : 1991–5.

[9] Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, et al. High-frequency stimulation in Parkinson's disease : more or less? Trends Neurosci 2005 ; 28 (4) : 209–16.

[10] Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol 1994 ; 72 (2) : 521–30.

[11] Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Curr Opin Neurobiol 2003 ; 13 (6) : 696–706.

[12] Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease : a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008 ; 7 : (7) : 605–14.

[13] Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, et al. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. Neurosurgery 1995 ; 37 (4) : 680–6 ; discussion 686–7.

[14] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol 1987 ; 50 (1–6) : 344–6.

[15] Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Mov Disord 2008 ; 23 (8) : 1146–53.

[16] Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 1992 ; 76 (1) : 53–61.

[17] Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for Parkinson's disease : a review of contemporary literature. J Neurosurg 2001 ; 94 (1) : 43–9.

[18] Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Jimenez F. A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease. J Clin Neurosci 2009 ; 16 (7) : 877–81.

[19] Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2009 ; 8 (1) : 67–81.

[20] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation : summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord 2006 ; 21 (Suppl 14) : S290–304.

[21] Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease : a meta-analysis. Lancet Neurol 2006 ; 5 (7) : 578–88.

[22] Drapier D, Drapier S, Sauleau P, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? J Neurol 2006 ; 253 (8) : 1083–91.

[23] Czernecki V, Schupbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson's disease : a dopamine responsive symptom. Mov Disord 2008 ; 23 (7) : 964–9.

[24] Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease induces apathy : a PET study. Neurology 2009 ; 73 (21) : 1746–51.

[25] Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease : predictors and underlying mesolimbic denervation. Brain 2010 ; 133 (Pt. 4) : 1111–27.

[26] Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003 ; 349 (20) : 1925–34.

[27] Moreau C, Defebvre L, Destee A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology 2008 ; 71 (2) : 80–4.

[28] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2010 ; 25 (5) : 578–86.

[29] Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. Brain 2000 ; 123 (Pt. 9) : 1767–83.

[30] Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus : a safe and

clinically relevant target in Parkinson's disease. Neuroreport 2005 ; 16 (17) : 1877–81.

[31] Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport 2005 ; 16 (17) : 1883–7.

[32] Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain 2007 ; 130 (Pt. 6) : 1596–607.

[33] Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. Brain 2008 ; 133 (Pt. 1) : 205–14.

[34] Moro E, Hamani C, Poon YY, et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. Brain 2008 ; 133 (Pt. 1) : 215–24.

[35] Bjorklund A, Dunnett SB, Brundin P, et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2003 ; 2 (7) : 437–45.

[36] Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med 2001 ; 344 (10) : 710–9.

[37] Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003 ; 54 (3) : 403–14.

[38] Deierborg T, Soulet D, Roybon L, et al. Emerging restorative treatments for Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2008 ; 85 (4) : 407–32.

[39] Palfi S. Towards gene therapy for Parkinson's disease. Lancet Neurol 2008 ; 7 (5) : 375–6.

[40] Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease : an open label, phase I trial. Lancet 2007 ; 369 (9579) : 2097–105.

Rééducation

Chapitre 14

J.-P. Bleton

Malgré les progrès considérables réalisés dans le domaine médical et neurochirurgical, la maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de handicap d'origine neurologique après les accidents vasculaires cérébraux. La rééducation, par son action sur la motricité, prend une part importante dans le traitement. Elle fait l'objet d'un consensus fort de la part de la communauté médicale et répond à l'attente des malades qui l'expriment par la voie de leurs associations. Les techniques rééducatives ont des objectifs essentiellement tournés vers l'indépendance dans les déplacements, l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, le maintien de la vie sociale et l'amélioration de la qualité de vie.

Les conséquences de la maladie n'étant ni purement motrices, ni strictement localisées, il serait réducteur de vouloir y remédier en ne prenant en charge que les aspects spécifiques de la sémiologie tels que l'enrayage cinétique (ou *freezing*), la micrographie ou la dyspnée, sans considérer le malade parkinsonien dans l'intégralité de son être. La prise en charge est en général confiée à une équipe multidisciplinaire. Chaque profession aborde les situations de rééducation selon sa spécificité [1]. Le projet de rééducation est construit en commun à partir des attentes et des plaintes exprimées par le malade, et en fonction des manifestations cliniques sur lesquelles le rééducateur peut raisonnablement escompter apporter une amélioration. Une réévaluation est pratiquée tout au long du suivi, amenant à proposer des modifications et des ajustements de son contenu en fonction des variations et de l'évolution de la symptomatologie. Tout au long de ce chapitre, le lecteur pourra se référer aux tableaux 14.1 à 14.3 et 14.6 dans lesquels sont résumés les différents types de prise en charge de rééducation en fonction du stade évolutif de l'échelle de Hoehn et Yahr.

La rééducation à la période initiale (tableau 14.1)

Quand débuter la rééducation ?

Il n'existe pas de règle établie précisant quand débuter la rééducation. Si les signes sont discrets et répondent au traitement médical, il suffit de pratiquer, tous les 2 ou 3 mois, un bilan moteur détaillé à la recherche de gênes nouvelles ou de manifestations cliniques passées inaperçues. C'est lors de ce bilan qu'il est décidé de traiter des symptômes localisés qui auraient pu apparaître (griffe des orteils, douleurs localisées, restriction respiratoire). Il est l'occasion de rappeler l'intérêt de la pratique d'activités physiques élémentaires comme marcher, jardiner et nager ou d'activités plus élaborées comme le yoga, la gymnastique douce et le tai-chi.

Tableau 14.1
Prises en charge de rééducation aux stades I et II de Hoehn et Yahr.

Premier niveau ou stade précoce		
Fonctions	**Déficits**	**Rééducation motrice**
Maladresse gestuelle	Tremblement Lenteur Adynamie Hypokinésie	Gymnastique aérobie Adaptation à l'effort Balnéothérapie Hobbies Sports
Qualité de vie	Douleur Stress Dépression	Massage Physiothérapie Relaxation Balnéothérapie
Communication	Dysgraphie Dysarthrie	Graphomotricité Respiration Gymnastique faciale chant Orthophonie

Différentes modalités

À ce stade de l'affection, la prise en charge est simple. Elle relève de la pratique de ville et s'effectue de manière individuelle ou par petits groupes de malades présentant des qualités physiques similaires. Les programmes d'exercices sont établis de manière à corriger les premières déficiences. Ils portent le plus souvent sur la vitesse d'exécution des mouvements, le potentiel respiratoire, l'équilibre et l'endurance. Un programme-type de rééducation comprend des exercices d'assouplissement et des exercices actifs réalisés sur le mode aérobie pour développer les qualités cardiopulmonaires et l'aptitude à récupérer après l'effort [2]. Il propose également des exercices portant sur le souffle, la voix et les muscles du visage. La rééducation en piscine chauffée à 32–34 °C est préconisée. Elle procure une sensation de bien-être et de détente corporelle qui facilite le mouvement et la mobilité. Certains des symptômes de la maladie de Parkinson sont améliorés par la rééducation dans l'eau. C'est le cas des douleurs rachidiennes, des conséquences orthopédiques de la rigidité musculaire et des déséquilibres posturaux. Un mauvais état général, une insuffisance veineuse, coronarienne ou cardiaque, une instabilité tensionnelle sont des contre-indications à la balnéothérapie.

Deux pratiques s'opposent dans l'organisation des séances. La manière habituelle consiste en un suivi régulier, une fois par semaine. Entre les séances, le malade répète quotidiennement un programme d'exercices qui lui a été indiqué. Ce suivi régulier est peu contraignant, mais est parfois source d'ennui et de démotivation liée à la difficulté à investir une activité d'entretien sans bénéfice visible. L'alternative consiste en des stages constitués de séances quotidiennes d'une durée de 4 à 6 semaines consécutives, suivis d'un intervalle de plusieurs mois sans rééducation mais durant lequel le malade pratique un programme d'exercices établi au cours du stage [3]. Cette organisation en alternance recueille désormais la faveur des rééducateurs depuis que des études contrôlées ont fait état d'une amélioration des scores de l'UPDRS II et III pouvant se prolonger jusqu'à 6 mois après l'arrêt du stage. À long terme, les deux approches se révèlent d'une efficacité assez comparable [4].

Avant d'engager un programme de rééducation, il est nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de contre-indication à la pratique des exercices physiques. L'hypotension orthostatique et l'hypotension induite par l'exercice physique sont à surveiller plus particulièrement. La rééducation ne doit pas être à l'origine de douleur, d'inconfort ou d'épuisement.

Traitement par la rééducation des principaux symptômes en rapport avec la maladie de Parkinson (tableaux 14.2 et 14.3)

À la phase de maladie installée, la rééducation est proposée pour réduire les symptômes mal contrôlés par le traitement médical et aider le malade à s'adapter aux aléas et aux fluctuations de sa maladie. Il n'existe pas de procédure unique censée produire un résultat identique chez tous. Il revient au rééducateur de trouver des stratégies stimulant les capacités d'apprentissage ou des suppléances motrices utilisables pour contourner les difficultés rencontrées. Les indications sont variées dans leur nature. Certaines sont d'ordre préventif (fonction respiratoire ou chutes), d'autres sont adaptées à la gêne fonctionnelle (micrographie, douleurs, déambulation), d'autres sont palliatives (limitations articulaires, perte d'autonomie).

Limitation des mouvements

L'hypokinésie et la rigidité contribuent à réduire l'amplitude des mouvements, produisant à la longue des déformations articulaires. C'est au niveau des membres que ces limitations créent les gênes fonctionnelles les plus importantes, là où le jeu entre muscles agonistes et muscles antagonistes exige les coordinations les plus subtiles et les plus précises.

Rééducation des déformations segmentaires

Des déformations articulaires peuvent apparaître tout au long du processus évolutif. Certaines surviennent précocement, mais elles sont plus fréquentes à la période de déclin.

Tableau 14.2
Prises en charge de rééducation au stade III de Hoehn et Yahr.

Deuxième niveau ou stade de la maladie installée			
Évolution	**Fonctions**	**Déficits**	**Rééducation**
Phase *on* de liberté motrice	Motricité	Bradykinésie Sous-utilisation Maladresse	Exercices physiques endurants Balnéothérapie Marche active Tai-chi-chuan ou yoga Activités manuelles (bricolage, dessin, musique)
	Posture	Rigidité axiale Attitude en flexion	Redressement axial actif Assouplissements
	Appareil locomoteur	Raideurs segmentaires Rétraction	Mobilisation Étirements musculoligamentaires
Phase *off* de blocage moteur	Locomotion	Enrayage cinétique Festination	Facilitations de mise en route Indiçage Exercices de marche
	Posture	Rétropulsion Inattention posturale	Cure de procubitus Éducation posturale
	Motricité élémentaire	Perte de l'harmonie du geste Déficit de persistance de l'action	Séquençage Préparation mentale Processus attentionnels Éducation préparée en phase *on*
	Respiration	Syndrome mixte (restrictif et obstructif)	Éducation du souffle Gymnastique aérobie
	Qualité de vie	Douleurs Inconfort physique (oppression thoracique, akathisies) Repli sur soi	Mobilisation assistée Massage Relaxation Éducation de la respiration Participation à des groupes de parole et à la vie associative

La raideur d'épaule précède souvent les autres manifestations cliniques. Elle se situe généralement du côté où débute la maladie [5]. Les déformations des mains sont particulièrement invalidantes. L'association d'atrophies et de contractures des muscles intrinsèques de la main en constitue la cause principale [6]. Si, dans les premiers temps, les déformations peuvent être corrigées par la mobilisation, les possibilités de réductibilité d'abord active puis passive diminuent progressivement jusqu'à faire perdre à certaines articulations toute mobilité.

Certaines raideurs articulaires ont des conséquences fonctionnelles particulièrement gênantes. La raideur des hanches empêche de pouvoir croiser les jambes, mettre ses chaussures et assurer ses soins d'hygiène. L'équin des pieds compromet la station debout et la marche.

Les mobilisations manuelles sont utilisées pour maintenir la liberté des mouvements articulaires. On différencie les mobilisations actives, où le patient réalise seul le mouvement, des mobilisations passives pratiquées par le rééducateur. La mobilisation active est la mieux adaptée à la maladie de Parkinson. Les mobilisations passives et les postures manuelles sont indiquées dans le cas de raideurs difficilement réductibles. Si les techniques employées n'ont pas une spécificité particulière, le contexte hypertonique dans lequel elles sont réalisées a ses particularités. La résistance à l'étirement est liée à la réaction de raccourcissement, phénomène en rapport avec la rigidité. Elle peut être réduite par des mobilisations pratiquées à vitesse relativement rapide.

Tableau 14.3
Prises en charge de rééducation aux stades IV et V de Hoehn et Yahr.

Troisième niveau ou stade du déclin moteur		
Fonctions	**Déficits**	**Rééducation**
Troubles posturaux	Rétropulsion Enroulement en flexion Camptocormie	Cure de procubitus Installation au fauteuil Éducation posturale Redressement actif
Locomotion	Marche à petit pas Festination	Conservation de l'autonomie Indiçage Ambulation contrôlée
Équilibre	Déséquilibre Chutes	Gymnastique Éducation posturale dans les positions assise, debout, semi-tandem, tandem, unipodale Choix de chaussures Soins podologiques Marches régulières Accessoires d'ambulation Réactions parachutes Aménagement du domicile Ergothérapie
Motricité élémentaire	Rigidité Sous-utilisation Immobilité Réduction des activités gestuelles Lenteur	Exécution contrôlée des activités corporelles élémentaires (se lever, se baisser) Séquençage Changements de position Répétition des transferts
Motricité des membres	Hypokinésie Déficit de force musculaire Rigidité	Mobilisations actives assistées Exercices de dextérité Coordination bimanuelle Ergothérapie
Appareil locomoteur	Déformation Rétraction Raideur	Mobilisations passives Postures Installation au lit au fauteuil Maintien de l'activité
Respiration	Syndrome mixte	Éducation du souffle Toilette bronchique
Troubles végétatifs	Hypotension orthostatique Troubles du sommeil Constipation	Surveillance de la tension Relaxation Gestion du temps de repos Activité et exercices Massage abdominal diététique
Communication	Dysphonie	Éducation du souffle Gymnastique faciale Orthophonie

Rééducation de la rigidité et de ses conséquences

Les manifestations cliniques de la rigidité semblent plus accessibles aux techniques de rééducation. L'expérience montre que les tentatives de réduction des tensions musculaires par la force n'aboutissent qu'à la majoration de leur résistance. En revanche, les techniques apportant une détente locale ou générale, les vibrations mécaniques, les

techniques d'assouplissement rachidien associées à des manœuvres de ballottement, d'étirement, de secouement et de rotation douce, ont un effet myorelaxant. Les massages localisés le long de la colonne vertébrale et au niveau des épaules et du bassin procurent une sensation de bien-être. Des effets similaires sur la rigidité sont apportés par la relaxation [7] et l'électromyographie (EMG) biofeedback. L'EMG biofeedback est un appareil qui enregistre l'intensité de la contraction musculaire et la restitue sous la forme d'informations visuelles et sonores. Il est utilisé pour apprendre à contrôler la tension musculaire.

La musique, connue pour apporter un certain degré de détente, est souvent associée aux autres techniques de relâchement musculaire.

Les rééducateurs s'accordent pour affirmer que réduire uniquement les effets de la rigidité est insuffisant. Il est nécessaire d'y associer un programme visant à améliorer la fonction motrice. Des approches thérapeutiques associant amplitude des mouvements et activité musculaire ont été proposées. La méthode de Kabat (*neurofacilitation proprioceptive*) consiste à renforcer les synergies musculaires au cours de mouvements de grande amplitude pratiqués suivant des dessins cinétiques en diagonale et en spirale. Elle est utilisée pour renforcer les mouvements segmentaires.

Le concept de Bobath est probablement l'approche thérapeutique la plus universellement pratiquée en neurologie. Elle vise à la normalisation du tonus au travers d'activité posturale de l'ensemble du corps.

La technique Alexander a des objectifs assez similaires ; elle cherche à faire découvrir à ses pratiquants comment se débarrasser des tensions inutiles et cultiver un schéma corporel précis, plus harmonieux [8].

Malgré leur absence de spécificité, toutes ces approches thérapeutiques participent à des degrés divers à la réorganisation du tonus musculaire ou postural. Le mieux-être obtenu après la séance est ressenti pour des durées variables allant de quelques heures à quelques jours. Pourtant, leur action réelle sur la rigidité n'a pas pu être clairement démontrée.

Désorganisation de la motricité

La rééducation s'est longtemps attachée à traiter les symptômes positifs comme la rigidité. Elle s'intéresse désormais aux symptômes négatifs comme l'akinésie, responsable de l'altération des fonctions motrices les plus fines et les plus élaborées. L'akinésie désorganise les programmes moteurs acquis et rompt l'enchaînement coordonné des activités motrices séquentielles. Le terme d'akinésie recouvre la lenteur des mouvements (bradykinésie), la difficulté à initier et à arrêter les mouvements (akinésie au sens strict du terme) et la restriction de l'amplitude des mouvements (hypokinésie). L'akinésie est au cœur du problème moteur de la maladie de Parkinson.

Défaut de planification de l'acte moteur

L'akinésie est la cause du retard, de l'hésitation qui précède la réalisation du geste. Répéter un même acte est une façon de réduire le temps de mise en action. Ainsi, la répétition en boucle du passage de la position assise à la position debout atténue l'hésitation initiale et réduit le temps de réalisation. L'amélioration obtenue n'est que transitoire et n'a d'effet que sur la tâche exercée, sans généralisation à d'autres tâches. L'efficacité de l'exercice reste intimement liée à la situation, disparaissant lorsque les conditions de la réalisation ne correspondent plus à celles de l'apprentissage. Ceci montre la difficulté d'obtenir le transfert d'apprentissage entre les situations de rééducation et les situations de la vie quotidienne.

Une autre stratégie consiste à répéter mentalement l'activité motrice avant de la réaliser véritablement. La représentation de l'acte à accomplir est plus facile à évoquer lorsque ce travail mental a été préalablement associé à la pratique réelle du mouvement.

Défauts d'exécution de l'acte moteur

Réorganisation temporelle de l'acte moteur

La lenteur d'exécution *des actes moteurs séquentiels*, souvent interprétée comme un signe de faiblesse, de fatigue, est en réalité la manifestation visible de la bradykinésie. L'allongement du temps nécessaire pour effectuer les actes séquentiels s'explique par la nécessité de réaliser de manière consciente et volontaire chacune des séquences qui les composent. La réalisation des

gestes séquentiels peut être améliorée en rendant explicite leur exécution [9]. La validation de cette proposition a permis le développement de programmes de contrôle des gestes séquentiels reposant sur les processus attentionnels. L'ensemble du geste ne peut pas être contrôlé dans sa totalité au niveau conscient, seule sa forme générale peut l'être au prix d'un fort engagement de l'attention. L'attention s'épuise rapidement. Il est utile d'interrompre régulièrement les séances avant la survenue de fatigue ou d'inattention.

Dans les formes avancées de la maladie, l'acquisition de nouveaux automatismes par l'apprentissage s'avère souvent illusoire. Il est, cependant, possible de faire réaliser sur le mode explicite les gestes usuels les plus utiles comme s'asseoir, faire quelques pas ou se retourner dans son lit, en les répétant sous la forme d'exercices pendant les phases *on* d'efficacité des médicaments afin de pouvoir les réaliser avec moins de difficulté durant les périodes *off* de blocages moteurs.

La maladie de Parkinson conduit à l'incapacité de maintenir et de répéter de manière continue et régulière une même tâche motrice par diminution progressive de son rythme et de son amplitude. Écrire un texte à la main ou à l'ordinateur, taper du pied ou battre la mesure subit également cet épuisement qui est encore plus évident lorsque le malade est fatigué, distrait ou que son attention est détournée. Les effets de la musique sont connus depuis longtemps pour activer la motricité en cas de bradykinésie et redonner un rythme aux mouvements.

La réalisation des tâches motrices séquentielles et répétitives est influencée par un indiçage rythmique sonore externe qui agit comme un régulateur du rythme interne. Utiliser un métronome n'est pas une idée nouvelle. Son rythme binaire, s'il produit un geste un peu trop mécanique, est à chaque battement une nouvelle incitation à agir. La répétition en boucle du même geste est mise à profit pour en corriger la façon de l'exécuter. Chaque fois que le temps et le rythme des mouvements tendent à décroître, le rééducateur stimule l'attention de la voix et le geste.

Réorganisation spatiale de l'acte moteur

Les activités motrices séquentielles sont constituées de séquences motrices élémentaires dont la transition harmonieuse assure la cohérence et l'unité. Elles ne sont pas une simple juxtaposition de séquences motrices isolées, mais un acte unique dirigé vers un objectif spatial : se lever, se pencher ou dessiner une arabesque avec la main. Elles sont réalisées suivant une configuration gestuelle ou patron du mouvement à laquelle le malade parkinsonien ne semble plus pouvoir se référer. Certaines approches rééducatives visent à décomposer les gestes complexes en leurs séquences élémentaires, pour les répéter chacune sous la forme d'exercices.

La qualité de la forme du mouvement est dépendante de processus internes que le malade doit mettre en jeu pour satisfaire aux exigences de la tâche à réaliser. Le principe général de la rééducation repose sur la pratique de l'imagerie mentale qui consiste à se représenter une image de soi-même pendant tout ou partie de l'exécution de la tâche motrice avant de la réaliser effectivement. Pour Johnson, l'imagination du mouvement aurait des effets fonctionnels sur le comportement moteur équivalents à ceux du mouvement réel [10].

Une autre forme de rééducation consiste à créer un contexte favorisant la réalisation de gestes amples et contrôlés. Ainsi, il est possible de contrôler l'amplitude des mouvements en pointant du doigt vers des cibles disposées à différentes distances. Leurs positions sont choisies de manière à donner de l'amplitude au mouvement (par exemple, pointer du doigt à différentes hauteurs pour favoriser l'élévation du bras). Toutes les combinaisons des mouvements des membres et du tronc sont envisageables. La trajectoire des mouvements est matérialisée sous la forme de courbes, arabesques ou sinusoïdes que le malade doit suivre de la main. Le dessin sert de guide au déplacement. Sa forme dépend des mouvements qu'il est souhaitable de revalider. Le malade s'assure par un effort d'attention que son geste se déroule sans rupture ni ralentissement.

La difficulté de changer d'objectif au cours du déroulement de l'action ne lui permet pas de s'adapter rapidement à des situations nouvelles et imprévues. En proposant des conditions d'exercice sans cesse changeantes, on évite de développer des stéréotypies gestuelles ou des réponses aux difficultés motrices qui ne seraient efficaces que dans le contexte artificiel de la salle de rééducation.

Les malades ont une difficulté particulière à contrôler et à réguler indépendamment et simul-

tanément des tâches motrices comportant des degrés de liberté différents, comme verser un liquide dans un bol d'une main et le mélanger à la cuiller de l'autre. Confrontés à ces activités en multitâche, les malades réduisent le nombre de séquences motrices que comporte l'activité complexe. L'habileté bimanuelle est nécessaire pour accomplir de nombreuses activités de la vie quotidienne. Elle est l'objet d'exercices spécifiques. La pratique de deux ou plusieurs activités est utilisée pour stimuler l'attention. Les doubles tâches proposées impliquent soit uniquement le système moteur, soit simultanément le système moteur et le langage.

On ne peut parler d'efficacité des procédures de rééducation que si elles conduisent à une amélioration durable des activités de la vie quotidienne. L'objectif attendu n'est pas que la motricité redevienne comme avant, mais qu'elle atteigne le niveau de performance le plus élevé.

Diminution de la force musculaire

La diminution de la force musculaire n'est pas liée à un déficit au sens strict du terme, mais à une perte de la force par semi- ou sous-utilisation. Elle peut toucher l'ensemble de la musculature des malades à mobilité particulièrement réduite ou n'affecter que certains muscles chez d'autres moins handicapés (élévation et écartement des bras, redressement axial, extension des hanches et des genoux). Elle précède ou accompagne la diminution du jeu articulaire. L'influence de la rigidité sur la force musculaire est évaluée par le *testing* musculaire, qui montre une diminution de la force musculaire dynamique et une relative conservation de la force musculaire isométrique. La pratique régulière d'exercices actifs dynamiques localisés aux principaux muscles vulnérables garantit le maintien du potentiel musculaire.

Planification des activités de la journée

La déficience motrice associée aux efforts attentionnels est à l'origine de fatigue, en particulier en l'absence de sommeil réparateur. Une bonne gestion du potentiel moteur prévoit l'alternance de périodes de pleine activité et de périodes de repos. Les exercices aérobies de gymnastique améliorent l'endurance. Les séances sont organisées suivant le même principe d'alternance entre temps d'activité et temps de repos.

La variation des performances motrices liées aux fluctuations d'efficacité des médicaments est un facteur de handicap et une source d'inquiétude, lorsqu'elles deviennent imprévisibles et rebelles à la thérapeutique.

La gestion du planning de la journée doit tenir compte de ces fluctuations. Les bons moments sont mis à profit pour accomplir les activités les plus coûteuses en énergie, les mauvais moments sont consacrés au repos. La matinée est souvent un moment plus propice pour être actif. Goetz et al. [11] recommandent aux malades de prendre leur traitement de lévodopa puis de se reposer 1 heure avant de pratiquer des exercices.

Rééducation des troubles axiaux

Le groupe des signes axiaux comprend l'ensemble des symptômes moteurs touchant l'axe du corps. Ils apparaissent au stade de maladie installée. Si l'efficacité de la lévodopa sur la triade symptomatologique (rigidité, akinésie, tremblement) reste stable au cours de l'évolution de la maladie, en revanche, les troubles de la marche, l'instabilité posturale et la dysarthrie s'aggravent. Ce qui tend à montrer que les troubles axiaux sont en rapport avec des lésions cérébrales non dopaminergiques [12]. La faible réponse à la lévodopa fait de cette symptomatologie une cible privilégiée de la rééducation.

Score axial

Le score axial est constitué des items 18, 22, 27, 28, 29 et 30 de l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) moteur. Il peut être assimilé à un score d'autonomie. Sa valeur maximale est de 24 sur 108, le score maximal de l'UPDRS III.

Dysarthrie parkinsonienne

La parole est évaluée par l'item 18 de l'UPDRS moteur. La dysarthrie parkinsonienne est constituée de troubles articulatoires et de troubles pneumophonatoires. Ces derniers sont la conséquence d'un syndrome mixte à la fois restrictif et obstructif [13]. Le syndrome restrictif est favorisé par les raideurs de la colonne dorsale et de la cage thoracique. Le mécanisme obstructif est directement

en rapport avec les signes cardinaux de la maladie de Parkinson. Il se manifeste à l'occasion des périodes d'akinésie par une sensation désagréable d'oppression thoracique. Il répond bien au traitement dopaminergique.

Le défaut d'adaptation de la respiration aux nécessités de la phonation se manifeste par une baisse du volume vocal (voix sourde, murmurée, chuchotée), un essoufflement et des troubles du débit. Si la rééducation par un orthophoniste est indispensable, certains aspects de la rééducation gagnent à être pluridisciplinaires pour favoriser la complémentarité des actions thérapeutiques.

L'éducation respiratoire et l'adaptation respiratoire à l'effort sont systématiquement proposées dans les programmes de rééducation. L'attention est portée sur le souffle. Le malade est exercé à se concentrer sur le temps expiratoire pour éviter de produire un souffle trop court ou trop faible. Il est possible de mieux gérer le souffle en améliorant la qualité de la musculature thoracoabdominale et le bon fonctionnement des muscles de la respiration. Plus la rééducation est commencée tôt, plus elle est efficace. Dans les formes bénignes, les programmes de musicothérapie, de chant choral et d'exercices vocaux ont montré une certaine efficacité. Le maintien de l'activité physique, en particulier la marche, assure un bon niveau d'adaptation respiratoire à l'effort.

Si l'éducation du souffle est un élément important de la production vocale, la rééducation de la dysarthrie exige une prise en charge spécifique (voir le chapitre 15).

Rigidité

La rigidité est évaluée par l'item 22 de l'UPDRS moteur. Pour établir le score axial, la rigidité est évaluée uniquement au niveau du cou.

Elle est la conséquence de l'augmentation permanente du tonus musculaire de repos. Elle est ressentie comme une tension musculaire inconfortable et parfois douloureuse. Sa responsabilité est impliquée dans les raideurs et des limitations de l'amplitude des mouvements cervicaux ainsi que dans l'attitude caractéristique du tronc en flexion. Sa diminution a un effet positif sur l'équilibre et la motricité. Les mobilisations actives assistées des membres et du tronc pratiquées à un rythme relativement rapide agissent sur la rigidité. Le relâchement obtenu est immédiat, mais n'a pas d'effet durable.

Des vibrations mécaniques appliquées sur l'ensemble du corps au moyen d'un plateau vibrant sur lequel le malade se tient debout semblent diminuer la rigidité [14]. L'amélioration obtenue avec cette technique n'est que de courte durée et des séances fréquentes sont nécessaires.

Il a été démontré que les programmes de rééducation visant à améliorer la force de la musculature axiale réduisent la sévérité de la rigidité. Il est recommandé de les faire précéder par des manœuvres d'étirements musculaires.

Se lever d'une chaise

L'aptitude à se lever d'une chaise est évaluée par l'item 27 de l'UPDRS moteur. Cet item met en évidence les difficultés éprouvées pour réaliser des actes moteurs complexes. Elles sont la conséquence de troubles orthopédiques en rapport avec la restriction de mobilité (équin des pieds, grille des orteils, défaut de poussée des membres inférieurs, atrophie de sous-utilisation, raideurs articulaires en flexion) et de facteurs neurologiques (akinésie, troubles de la motricité exécutive, désorganisation des référentiels posturaux).

Le test Timed Up and Go, malgré son manque de spécificité pour la maladie de Parkinson, complète l'évaluation. Ce test validé bénéficie d'une bonne reproductibilité. Il consiste à chronométrer le temps mis pour se lever d'un fauteuil muni d'accoudoirs, parcourir 3 m, faire demi-tour, revenir vers la chaise et s'asseoir à nouveau.

La rééducation visant à maintenir une bonne aptitude au relèvement consiste à pratiquer une activité physique régulière et à réduire les troubles orthopédiques par le maintien de la souplesse rachidienne et le renforcement de la force musculaire des extenseurs du tronc et des membres inférieurs. Le défaut de relèvement est favorisé par la tendance spontanée à porter le poids du corps vers l'arrière (rétropulsion). Pour réussir le passage de la position assise à la position debout, la stratégie à appliquer consiste à s'avancer au bord du siège, placer l'un de ses pieds sous la chaise, se pencher vers l'avant et accompagner l'effort de redressement d'une poussée des mains sur les accoudoirs. Si, malgré ses efforts, le malade retombe en arrière, il suffit de placer une main

derrière sa tête pour lui donner le point d'appui nécessaire au redressement.

Dans les formes avancées de la maladie de Parkinson, la rééducation porte sur l'ensemble des gestes usuels comme s'asseoir, se coucher, se retourner ou se rehausser dans le lit. Il est habituel de s'exercer à pratiquer ces gestes complexes pendant la phase *on* de manière à les réaliser plus efficacement en phase *off*, moment où surviennent les difficultés.

Troubles posturaux

Les troubles posturaux sont évalués par l'item 28 de l'UPDRS moteur. Ils se présentent sous différentes formes. L'attitude du tronc fléchie vers l'avant est caractéristique. Un certain degré d'inflexion latérale du rachis est commun dans la maladie de Parkinson. Cette attitude scoliotique se caractérise par la modicité des manifestations douloureuses. L'examen de la musculature axiale montre que les muscles les plus toniques sont paradoxalement situés du côté de la convexité de la déformation [15]. L'inflexion latérale, n'étant pas d'origine orthopédique, est peu influencée par l'exercice. La déformation est parfois localisée à la région cervicale : syndrome de la tête tombante (*dropped head syndrome*) [16].

Les exercices de maintien postural actif et les exercices dynamiques de redressement sont classiquement proposés pour corriger les déformations vertébrales. Un concept plus moderne consiste à renforcer les muscles érecteurs du rachis par une musculation d'intensité modérée au moyen d'haltères légers. Les exercices sont précédés de manœuvres d'étirement. Le renforcement musculaire a pour effet de réduire la rigidité des muscles fléchisseurs du tronc et de corriger le déficit de force musculaire des muscles extenseurs en rapport avec la parésie parkinsonienne.

Les déformations rachidiennes en flexion sont parfois si sévères que seul un corset peut en stabiliser l'évolution. Le port d'un corset d'immobilisation dorsolombaire permet une correction passive de la déformation. Le corset de maintien type Vésinet souvent prescrit [17] est une orthèse monovalve présentant une découpe haute en avant pour assurer un effet anticyphose. Par sa fonction de rappel à l'ordre, il prévient l'effondrement du rachis vers l'avant. Il est indiqué dans les attitudes cyphosantes des malades capables de se corriger volontairement.

Le corset est porté tout au long de la journée. Quel que soit le type de corset proposé, son port ne dispense pas de la pratique régulière d'une gymnastique statique posturale. Le port d'une minerve de maintien est indiqué dans les formes sévères de syndrome de la tête tombante. Sa prescription est précédée par une période de rééducation veillant à réduire les raideurs rachidiennes et revalider la musculature posturale du rachis cervical. Le port de la minerve est systématiquement associé à une rééducation active.

Instabilité posturale

L'instabilité posturale est évaluée par l'item 29 de l'UPDRS moteur. D'autres échelles spécifiques ou non de la maladie de Parkinson sont utilisées pour compléter l'évaluation [18,19] (tableau 14.4).

La forme la plus caractéristique de l'instabilité posturale est la rétropulsion. Elle compromet la station debout, rend difficile le relèvement d'un siège et les activités motrices impliquant l'ensemble du corps (retournement, demi-tour). La restriction d'autonomie a une part de responsabilité. L'instabilité posturale est aggravée par des déformations orthopédiques telles que l'équin des pieds ou l'hyperlordose cervicale.

La rétropulsion est améliorée par des postures en appui facial sur un plan incliné à environ 45° maintenues pendant une vingtaine de minutes. Le bienfait de ces postures est prolongé au cours de la journée par des installations correctrices le buste penché en avant (couché à plat ventre sur le lit ou assis les coudes appuyés sur la table placée devant).

Les autres moyens utilisés pour corriger l'instabilité posturale ont tous en commun d'exiger un certain degré d'attention de la part du malade. De nombreuses études ont souligné l'intérêt des plates-formes de stabilométrie pour corriger le déséquilibre vers l'arrière. Cette technique de posturo-feedback permet au malade d'observer sur un écran les déplacements de son centre de gravité et l'efficacité des corrections qu'il tente d'y apporter.

Des résultats probants ont été obtenus en asservissant la posture axiale à des tâches de pointage vers des cibles placées devant le malade. Celles-ci sont organisées de manière à lui faire porter son

Tableau 14.4
Échelles d'évaluation de l'équilibre, de la démarche et du risque de chute.

Échelles d'équilibre non spécifiques			
Échelles	**Évaluation**	**Cotation**	**Valeur prédictive**
Test *up and go* chronométré	1 test comportant une tâche d'autonomie multiphasique	Temps en secondes ou échelle ordinale de 1 (pas d'instabilité) à 5 (risque permanent de chute)	Durée d'exécution : – inférieure à 20 s : pas de limitation pour les activités quotidiennes – de 20 à 29 s : mobilité réduite avec limitations fonctionnelles – supérieure à 30 s : sévère limitation de la mobilité avec nécessité d'une assistance intensive
Échelle d'équilibre de Berg	14 tests portant sur des activités de la vie courante	Échelle ordinale de 0 (incapable d'exécuter le test) à 4 (exécute le test)	Un score inférieur à 45 est un indicateur du risque de chutes multiples
Station unipodale chronométrée	1 test pour chaque pied, les yeux ouverts et les yeux fermés	Temps en secondes	Une durée d'exécution les yeux fermés inférieure à 5 s fait craindre la chute
Épreuve de Tinetti	13 tests d'équilibre 9 tests de marche	Échelle ordinale de 1 (normal) à 3 (anormal)	Un score total inférieur à 19 indique un risque de chuter augmenté de 5 fois
Functional Reach Test	Le patient se penche en avant bras tendu à l'horizontale comme pour attraper un objet	Mesure du déplacement de la main vers l'avant en centimètres	Normal si le déplacement est égal ou supérieur à 25 cm Une distance inférieure à 10 cm signifie que l'équilibre fonctionnel est très limité

Échelles de mesure de la stabilité posturale propres à la maladie de Parkinson		
Échelles	**Évaluation**	**Cotation**
Item 30 de l'UPDRS	Stabilité posturale lors d'une traction par les épaules, la personne étant prévenue	Échelle ordinale en 5 points – 0 : normale – 4 : incapable de se tenir debout sans aide
Item 6 de SPES/SCOPA	Stabilité posturale lors d'une traction réalisée par surprise au niveau des épaules	Échelle ordinale en 4 points – 0 : normale, peut effectuer deux pas pour rétablir son équilibre – 3 : tendance spontanée à tomber ou ne peut pas tenir debout sans aide
Shoulder Tug Test	Test de maintien postural réalisé avec et sans tâche cognitive associée	Échelle ordinale en 5 points – 1 : reste droit sans faire un pas – 5 : tombe vers l'arrière sans esquisser de pas de rattrapage
Steady Standing Tests	5 tests chronométrés de maintien de la station debout réalisés les yeux ouverts avec et sans tâche cognitive associée	Durée maximale de chaque test : 30 s. Test interrompu si la personne est obligée de changer de position ou si l'examinateur est obligé d'intervenir

corps vers l'avant. Il est possible de pratiquer de manière similaire en dirigeant le faisceau d'une lampe frontale ou d'utiliser la « licorne de Bon-Saint-Come » [20].

La rééducation en piscine et en particulier la marche dans l'eau, le corps immergé jusqu'aux épaules, corrige la rétropulsion et améliore la marche. Le renforcement de la musculature des membres inférieurs et du tronc diminue la sévérité des troubles posturaux [21].

Troubles de la marche

Les troubles de la marche constituent, avec le tremblement de repos, une des caractéristiques les

plus singulières de la maladie de Parkinson. La perte du ballant de l'un des deux bras à la marche est un des symptômes inauguraux. Les malades rapportent qu'ils marchent moins vite. Avec l'évolution, les mouvements de rotation de ceinture disparaissent, donnant au tronc un aspect figé.

Évaluation

Les difficultés de marche sont évaluées par les items 15 et 30 de l'UPDRS. Pour établir le score axial, seul l'item 30 est pris en compte.

Un malade sur deux, aux stades 3 et plus de la classification de Hoehn et Yahr, est confronté au phénomène du *freezing* ou enrayage cinétique. Il traduit l'impossibilité d'exécuter de manière automatique le plan moteur séquentiel des activités motrices complexes préalablement apprises. Le *freezing* survenant à l'occasion du demi-tour est lié à l'impossibilité de changer de programme moteur. Il est souvent associé à d'autres troubles survenant à la marche, comme l'hésitation au démarrage et à la festination.

Les troubles de la marche sont peu améliorés par les traitements pharmacologiques; en revanche, de nombreux «trucs» permettent de les contrôler.

Mise en route

L'hésitation au démarrage est caractérisée par l'impossibilité à engager le premier pas. Il est néanmoins possible de marcher en exagérant l'élévation des genoux (pas de parade), en imaginant enjamber une séries d'obstacles de faible hauteur ou d'élever l'un ou les deux bras vers l'avant (marche du somnambule). Ces artifices sont regroupés dans le tableau 14.5. Ils engagent l'attention, obligeant le malade à se concentrer sur l'effort à fournir. Ses proches sont instruits des techniques d'aide à la marche pour l'assister lorsqu'il est bloqué.

Tableau 14.5
Différentes possibilités de contrôler l'enrayage cinétique.

Lors du déplacement
Marcher en balançant les bras et en levant exagérément les genoux (« pas de parade »)
Marcher en comptant à voix haute
Marcher en fredonnant un air rythmé (« chanson de marche »)
Marcher en enjambant des lignes tracées régulièrement sur le sol
Enjamber à chaque pas une petite tige souple attachée horizontalement en bas d'une canne
Lors de la mise en route
Rester calme
Respirer profondément
Se concentrer sur le pied à avancer
Se taper sur la cuisse avant d'avancer le pied
Lever un bras ou les deux pour créer un déséquilibre vers l'avant (« marche du somnambule »)
Démarrer après avoir compté : « un, deux, trois, partez ! »
Balancer le tronc de droite à gauche ou d'avant en arrière avant de faire le premier pas
Démarrer après un ordre énergique : « allez, en avant ! »
Enjamber un obstacle réel (faire tomber une boulette de papier devant le pied)
Imaginer d'enjamber une petite marche placée sur le sol
Enjamber le point lumineux projeté par une petite lampe laser devant le pied à lever
Faire volontairement quelques petits pas sur place
Se grandir en montant sur la pointe des pieds

Indiçage

Un consensus se dégage sur la manière de rééduquer la marche. Il consiste à utiliser l'effet régulateur d'indices environnementaux visuels et auditifs sur l'enchaînement des pas. On connaît l'intérêt d'enjamber des bandes parallèles disposées régulièrement sur le sol pour contrôler la festination. Les stimuli sensoriels qui instaurent un rythme externe agiraient comme un régulateur du rythme interne : l'indiçage auditif régulant la cadence [22], l'indiçage visuel la longueur de l'enjambée [23]. Cette manière de procéder est largement utilisée en rééducation. Elle a le défaut d'être difficilement reproductible dans la vie quotidienne. L'utilisation d'une canne *anti-freezing* comportant à sa partie inférieure une petite tige horizontale à enjamber ou le rayon d'une petite lampe laser pointé devant le pied pallie les blocages survenant hors du domicile. L'efficacité de ces aides reste cependant limitée et controversée.

Différentes manières de rééduquer la marche

La marche est tributaire de la qualité des réactions posturales. Celles-ci sont classées en deux catégories : les réactions correctives et les réactions protectrices. Les premières visent au maintien postural dans la base de sustentation, les secondes visent à modifier la base de sustentation en effectuant un pas de rattrapage. En rééducation,

les malades entraînés à rétablir leur équilibre par des pas de rattrapage, lors de stages intensifs constitués de poussées et de tractions dans différents directions, obtiennent des modifications significatives de leur posture et de leur marche. Les progrès se traduisent par une augmentation de la longueur du pas et de la vitesse de marche, ainsi qu'une diminution du temps mis pour réagir aux poussées [24].

Il est également possible d'augmenter la longueur des pas, d'améliorer l'équilibre et la coordination en réalisant des mouvements de très grande amplitude avec les membres inférieurs. Cette technique, appelée « *the learning Big and Loud therapy* », est une application à la motricité du concept de rééducation orthophonique Lee Silverman Voice Treatment (LSVT), qui consiste à parler à voix forte et haute [25].

La marche dans l'eau en piscine a des effets spécifiques. L'action des récepteurs de pression est modifiée par la diminution de la masse corporelle, ce qui provoque une constante correction du rétroplacement et favorise l'adaptation posturale. Dans l'eau, *freezing* et blocages sont plus rares. La longueur du pas, l'élévation des pieds et le balancement des bras sont augmentés [26].

Pour répondre aux nécessités de la vie de tous les jours, la marche est exercée en qualité et en quantité afin de développer au mieux l'endurance et la stabilité dans les déplacements aussi bien au domicile qu'à l'extérieur. Les programmes de rééducation sont constitués d'exercices divers faisant varier les conditions du déplacement (marche pieds nus, pieds chaussés, sur différents revêtements de sol, montée et descente de pentes, d'escaliers). Les douleurs à la marche nécessitent des chaussures adaptées et des soins de pédicurie.

Aides de marche

Les cannes simples ou anglaises sont souvent mal utilisées par les malades. Elles améliorent l'équilibre, mais perturbent la coordination des mouvements et la régularité de la marche. À la période du déclin, alors que le risque de chutes est important, l'utilisation d'un déambulateur facilite les déplacements sans pour autant éliminer totalement le *freezing*, ni le risque de chute vers l'arrière. Cette aide de marche, peu maniable, n'est utilisable qu'au domicile ou sur un sol plat et uniforme.

Les programmes de marche sur tapis roulant avec support partiel du poids du corps sont réservés aux malades présentant un handicap si sévère qu'il est impossible de proposer les programmes habituels de rééducation de la marche [27].

La prescription d'un fauteuil roulant est perçue par le malade et son entourage comme l'évolution vers l'état de dépendance. Pourtant, son usage épisodique est utile pour assurer de longs déplacements hors du domicile. Il est choisi de manière à s'adapter à la morphologie de son utilisateur et à répondre à ses besoins (pliable, facile à manier, confortable, léger et solide).

Chutes

Conséquences des chutes

Les chutes annoncent le déclin et la perte de l'autonomie dans les déplacements. Elles surviennent plus fréquemment dans les phases d'akinésie, de *freezing* ou de mouvements anormaux. Les effets de l'inactivité sur la motricité (amyotrophie, déficit musculaire ou malpositions articulaires) en augmentent le risque. Les troubles des fonctions exécutives, l'akinésie et la rigidité des membres rendent moins inefficaces les réactions de rattrapage lors des pertes d'équilibre (*near falls*). Les chutes sont souvent brutales sans réaction de protection (« chute en statue »). Aucune chute ne doit être minimisée. Elles peuvent toutes avoir des conséquences lourdes traumatiques ou psychiques. Leurs causes sont analysées afin de mettre en place les moyens de prévention.

Certaines des échelles d'évaluation de la station debout et de l'équilibre utilisées aussi bien en gériatrie que pour la maladie de Parkinson sont de bons indicateurs du risque de chute. Ces échelles sont mentionnées dans le tableau 14.4.

Rééducation du chuteur

La cause des chutes variant d'un chuteur à l'autre, un seul et même protocole de prévention ne peut pas répondre à toutes. Il existe néanmoins de grands principes de rééducation de prévention. Ils consistent à rééduquer la marche, apprendre à se relever du sol (pour éviter la peur de rester au sol), aménager l'habitat, prévoir des systèmes d'appel (téléalarme) et briser l'isolement.

Des études contrôlées comparant les différents programmes de prévention des chutes ont montré que la combinaison de plusieurs stratégies était plus efficace. La lutte contre l'inactivité retarde l'apparition des troubles de l'équilibre et de la marche, la meilleure prévention restant la pratique régulière de la marche. Ainsi, la reprise rapide de la marche est particulièrement importante après une période d'alitement. La pratique d'activités gymniques comme le tai-chi est souvent recommandée pour améliorer l'équilibre. Son efficacité réelle en termes de prévention des chutes est à évaluer.

L'habitat des chuteurs doit être aménagé afin d'en éliminer les pièges (mauvais éclairages, sols instables, glissants, irréguliers) et les obstacles imprévus. Les aménagements nécessaires doivent être réalisés pour le rendre plus sûr (barres de soutien, rampes, bandes antidérapantes). Les ergothérapeutes sont particulièrement compétents pour organiser le domicile en fonction des capacités du malade.

De nouveaux risques de chute apparaissent lorsque le malade se lève la nuit (hypotension orthostatique, diminution de la vigilance, signes parkinsoniens plus marqués et déplacements dans l'obscurité sans contrôle visuel). La prévention des chutes nocturnes nécessite d'organiser la chambre (moyens de redressement, lumière, suppression des descentes de lit) et d'apprendre au malade à se tourner dans le lit, à se lever seul. Des conseils de manutention sont donnés à ses proches pour qu'ils puissent l'aider efficacement lors des transferts et des déplacements.

Rééducation des troubles associés

Dysgraphie parkinsonienne

La modification de l'écriture est d'installation précoce. Les malades parkinsoniens rapportent que la lisibilité et la taille de leur écriture se sont réduites. La main qui trace est crispée sur le stylo, le geste est lent, irrégulier et tremblant. Le caractère micrographique du tracé s'accentue à la fin de chaque ligne et d'une ligne sur l'autre. Les sensations désagréables ressenties au niveau de la main sont souvent en rapport avec la contracture des muscles intrinsèques.

La rééducation consiste à trouver des stratégies palliatives permettant d'écrire dans les meilleures conditions. Le choix de l'outil d'inscription influe sur le geste inscripteur. Les stylos longs et volumineux apportent plus de souplesse dans le mouvement et de régularité dans le tracé. Il est conseillé de décontracter régulièrement le membre scripteur par des exercices d'ouverture et de fermeture des doigts, de flexion et d'extension du poignet et d'élévation et de relâchement de l'épaule. Les mobilisations actives assistées et la relaxation (recherche de la sensation de « bras lourd ») permettent de diminuer les tensions musculaires locales et de conserver un certain confort d'écriture.

La rééducation graphomotrice consiste en une éducation de la posture et du geste d'écriture réalisée au cours de jeux d'écriture visant à augmenter la taille des lettres et à maîtriser la régularité du tracé. Une des façons efficaces d'agir consiste à déplacer l'activité d'écriture de la main crispée vers l'épaule, de manière à exagérer le geste d'écriture et ainsi augmenter la taille du tracé. La pratique régulière de l'écriture est conseillée pour prévenir sa dégradation.

Il est bien sûr possible d'esquiver les difficultés en utilisant un ordinateur pour rédiger. Mais de nombreux malades très attachés à l'écriture manuelle sont rebutés par la technique informatique.

Douleurs

Les douleurs en rapport avec la maladie de Parkinson sont intriquées avec les douleurs rhumatismales. Elles retentissent sur la qualité de vie [28].

Contractures et crampes musculaires

Les contractures et les crampes résultant de la maladie de Parkinson affectent plus particulièrement les muscles de la plante des pieds et des mollets. Elles s'accompagnent parfois d'attitudes dystoniques en torsion forcée du pied. Les techniques antalgiques appliquées pour les soulager sont les mêmes que celles utilisées pour les autres formes de crampe. Les étirements des muscles contracturés, associés à des manœuvres de relâchement, aident à faire céder les crampes au moment où elles surviennent.

Les ultrasons, le massage sous la forme de pétrissages lents et profonds ou l'application d'enveloppements thermogènes et l'hydrothérapie sous la forme de bains d'eau tiède, d'eau pulsée en jets ou de douches, sont utilisés pour les contractures musculaires permanentes.

En revanche, l'utilisation des appareils de diathermie thérapeutique (à ondes courtes et ultrasons) est absolument contre-indiquée chez les patients porteurs d'un système de neurostimulation cérébrale profonde.

Quelques recommandations d'application simple diminuent le risque de survenue des crampes ou leur intensité : s'échauffer avant l'exercice, boire suffisamment, surélever les pieds du lit pour aider la circulation de retour. La pratique régulière de la marche reste une excellente prophylaxie.

Douleurs ostéoarticulaires

Cervicalgies, scapulalgies, périarthrites, lombalgies ou pseudosciatiques sont favorisées par le manque d'activité, la présence de raideurs articulaires, les rétractions musculaires et les mauvaises attitudes. Devant des déformations orthopédiques évidentes, il est préférable de ne pas attendre l'apparition des douleurs pour envisager leur correction. Le patient et ses proches sont informés sur la façon de s'installer confortablement pour dormir ou s'asseoir au fauteuil.

Douleurs des malades parkinsoniens à mobilité réduite

Les sensations désagréables d'impatiences dans les membres inférieurs incitent le malade à vouloir se lever et marcher, car seule la marche le soulage. Si certains malades arrivent à vaincre partiellement l'akinésie au prix d'efforts importants, la plupart ont recours à l'aide d'une tierce personne pour changer de position ou faire quelques pas.

Les mobilisations lentes, régulières du rachis cervical et de la ceinture scapulaire, les manœuvres de traction et de ballottement des extrémités des membres ainsi que les respirations profondes ont un effet calmant et sédatif.

Tableau 14.6
Prise en charge de rééducation au stade V de Hoehn et Yahr.

Quatrième niveau ou phase ultime		
Fonctions	**Déficits**	**Rééducation**
Indépendance fonctionnelle	Astasie et abasie Faiblesse musculaire Restriction motrice Dépendance	Transfert Station debout Marche assistée Activation gestuelle Autonomie fonctionnelle
Respiration	Pneumopathie d'inhalation Encombrement	Rééducation respiratoire Désencombrement Aspirations nasobuccales
Appareil locomoteur	Douleurs	Confort des installations Écoute des plaintes exprimées Massage
	Rétractions et raideurs	Motricité active aidée Positionnement
Trophicité	Escarres	Mobilisation Changement de position Maintien de l'activité Hygiène corporelle Diététique
	Troubles thromboemboliques	Marche Mobilisation active Déclive des membres inférieurs Bas de contention Soins infirmiers

Les malades parkinsoniens à mobilité très réduite sont confrontés à des douleurs en rapport avec l'appui prolongé en position assise au fauteuil. Des mesures simples, souvent de bon sens (changements fréquents de position, hydratation régulière, maintien de l'activité, régime alimentaire adapté), associées aux traitements médicaux symptomatiques, apportent un peu de soulagement. La relaxation constitue une très bonne indication.

Troubles respiratoires et pneumopathies d'inhalation

(tableau 14.6)

Une attention particulière est portée à la prévention des pneumopathies d'inhalation que l'absence de toux ne permet pas toujours de suspecter. L'hypersialorrhée en est parfois responsable. Elles sont à l'origine d'un encombrement respiratoire sur des poumons préalablement sains.

Les fausses routes conduisent à instaurer des dispositions préventives comme modifier la consistance des aliments et assurer un certain degré de flexion de la tête lors de la prise des repas. Les techniques manuelles de désencombrement sont appliquées pour décoller, puis mobiliser et enfin évacuer les sécrétions. L'absence de toux ou d'expiration efficace conduit à pratiquer l'aspiration des sécrétions par voies nasale et buccale.

La maladie de Parkinson est une maladie du mouvement et de la posture qui confère à l'exercice une valeur thérapeutique. Plusieurs études contrôlées ont montré une amélioration significative des scores moteurs après des programmes de rééducation organisés sur quelques semaines. Si ces études n'apportent pas la preuve irréfutable de l'efficacité de la rééducation, [29] elles démontrent néanmoins que l'exercice contribue à modifier l'état moteur des malades parkinsoniens et les aide à surmonter certains aspects de leur maladie. L'amélioration ainsi obtenue tend à s'épuiser à l'arrêt des programmes, d'où la nécessité de les reconduire régulièrement. Mais peut-il en être autrement dans une maladie chronique et évolutive ?

Remerciements au docteur Françoise Odier et à Gil Normand pour leurs conseils judicieux.

Bibliographie

[1] Wade D, Gage H, Owen C, et al. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease : a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003 ; 74 : 158–62.

[2] Bergen J, Tool T, Elliott R, et al. Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients. NeuroRehabilitation 2002 ; 17 (2) : 161–8.

[3] Ellis T, de Goede C, Feldman R, et al. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease : a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2005 ; 86 : 626–32.

[4] Comella C, Stebbins G, Brown-Toms N, et al. Physical therapy and Parkinson's disease : a controlled clinical trial. Neurology 1995 ; 44 : 376–8.

[5] Riley D, Lang A, Blair R, et al. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989 ; 52 : 63–6.

[6] Martin-Hunyadi C, Ribereau B, Segreda M, et al. Manifestations ostéoarticulaires, en particulier rachidiennes, chez les parkinsoniens âgés. Étude comparative. Médecine Hygiène 1992 ; 50 : 1406–13.

[7] Shumaker R. Response of manual motor functioning in Parkinsonians to frontal EMG biofeedback and progressive relaxation. Biofeedback Self Regul 1980 ; 5 (2) : 229–34.

[8] Stallibrass C, Sissons P, Chalmers C. Randomized controlled trial of the Alexander technique for idiopathic Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2002 ; 16 (7) : 695–708.

[9] Kamsma Y, Brouwer W, Lakke J. Training of compensational strategies of impaired gross motor skills in Parkinson's disease. Physiother Theory Pract 1995 ; 11 : 209–29.

[10] Johnson P. The functional equivalence of imagery and movement. Q J Exp Psychol 1982 ; 34A : 349–65.

[11] Goetz C, Thelen J, Macleod C, et al. Blood levodopa levels and Unified Parkinson's Disease Rating Scale function : with and without exercise. Neurology 1993 ; 43 : 1040–12.

[12] Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, et al. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? Neurology 1987 ; 37 : 1539.

[13] Sabate M, Rodriguez M, Mendez E, et al. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunction increases disability in Parkinson disease. Arch Phys Med Rehabil 1996 ; 77 (1) : 29–34.

[14] Haas C, Stephan Turbanski S, Kirn Kessler K, et al. The effects of random whole-body-vibration on motor symptoms in Parkinson's disease. NeuroRehabilitation 2006 ; 21 : 29–36.

[15] Duvoisin R, Marsden C. Note on the scoliosis of parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975 ; 38 (8) : 787–93.

[16] Bloch F, Houeto JL, et al. Parkinson's disease with camptocormia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006 ; 77 (11) : 1205.

[17] Eisenmann H, Boyot M, Guillet C. Scoliose lombaire de l'adulte : traitement par le corset du Vésinet. In : Biot B, Simon L, editors. La scoliose lombaire idiopathique de l'adulte. Paris : Masson ; 1997.

[18] Morris M, Iansek R, Smithson F, et al. Postural instability in Parkinson's disease : a comparison with and without a concurrent task. Gait Posture 2000 ; 12 (3) : 205–16.

[19] Marinus J, Visser M, Stiggelbout A, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease : the SPES/SCOPA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 388–95.

[20] Deseze M, Wiart L, Bon-Saint-Come A, et al. Rehabilitation of postural disturbances of hemiplegic patients by using trunk control retraining during exploratory exercises. Arch Phys Med Rehabil 2001 ; 82 : 793–800.

[21] Mark A, Hirsch MA, Toole T, et al. The effects of balance training and high-intensity resistance. Training on persons with idiopathic Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2003 ; 84 : 1109–17.

[22] McIntosh G, Brown S, Rice R, et al. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 62 (1) : 22–6.

[23] Azulay JP, Mesure S, Amblard B, et al. Influence of visual manipulation on gait control in Parkinson's disease. Brain 1999 ; 122 : 111–20.

[24] Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, et al. Repetitive training of compensatory steps : a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 1682–7.

[25] Fox CM, Farley B, Ramig LO, et al. An integrated rehabilitation approach to Parkinson's disease : learning big and loud. Mov Dis 2005 ; 2 (10) : S127.

[26] Volpe D, Saccavini M. Does water improve gait in Parkinson's disease? Mov Dis 2005 ; 20 (10) : S97.

[27] Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y, et al. Treadmill training with body weight support : its effect on Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2000 ; 81 : 849–52.

[28] Djian MC. Douleurs chroniques et maladies neurologiques centrales. Antony : Les Éditions de l'École de Médecine ; 2002.

[29] Deane K, Jones D, Playford E, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease (Cochrane review). In : *The Cochrane library*. issue 2. Oxford : Update Software ; 2002.

Orthophonie

Chapitre 15

F. Viallet

Dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson, la place de l'orthophonie a été et est encore insuffisamment considérée en dépit de l'importance sociale du maintien de la communication parlée et de la morbimortalité liée aux troubles de la déglutition [1]. Les troubles de la production de parole au cours de la maladie de Parkinson constituent un des marqueurs cliniques représentatifs de l'évolution du handicap moteur et cognitif, pénalisant particulièrement l'autonomie et l'image sociale des patients par la détérioration progressive de leur capacité de communication [2]. Les troubles de la déglutition et de la salivation représentent une menace encore plus directe sur l'équilibre nutritionnel du fait de l'allongement et de l'inconfort des repas d'une part, et sur le pronostic vital en raison des fausses routes avec risque de pneumopathie sévère d'autre part [3].

Le motif le plus souvent invoqué pour rendre compte de la prescription insuffisante des soins d'orthophonie dans la maladie de Parkinson était l'absence, jusqu'à ces dernières années, d'études contrôlées selon les règles de la « médecine basée sur les preuves » pour fournir une démonstration convaincante du bénéfice apporté aux patients. Le développement des connaissances de dimension épidémiologique sur l'histoire naturelle de la progression des troubles de la production de parole et de la déglutition au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson a toutefois contribué à la prise de conscience récente de l'importance d'une prise en charge orthophonique plus précoce dans une optique de prévention visant à retarder l'installation des handicaps sévères, devenus quasiment résistants à une prise en charge autre que palliative.

Données épidémiologiques

Dans une enquête épidémiologique suédoise [4] portant sur 250 patients parkinsoniens ayant répondu à l'envoi d'un questionnaire, 70 % se considéraient comme souffrant d'altérations de la voix et de la parole en rapport avec leur maladie de Parkinson : la voix était fréquemment qualifiée comme faible, rauque et/ou monotone, et la parole comme trop lente avec articulation imprécise et démarrage difficile. Il en résultait l'expérience de difficultés à se faire entendre au sein d'un groupe ou dans une ambiance bruyante (60 %) et à se faire comprendre par des personnes familières (37 %) et non familières (42 %). Il est à noter aussi que, dans cette même enquête, 41 % des patients parkinsoniens se plaignaient de troubles de la déglutition avec notamment hypersalivation (25 %) et fausses routes (20 %). L'ensemble de ces difficultés de parole et de déglutition apparaissait comme précocement perçu au plan qualitatif, dès le début de la maladie pour la plupart des patients, avec aggravation du niveau de sévérité au cours de l'évolution. En dépit de cette gêne perçue, alors que 46 % des patients bénéficiaient d'une kinésithérapie, seuls 2 à 3 % avait eu recours à une prise en charge orthophonique. Enfin, une étude multicentrique rétrospective sur des données clinicopathologiques dans 17 cas vérifiés de maladie de Parkinson a retrouvé des délais moyens respectifs de 84 mois pour l'apparition de la dysarthrie et de 130 mois pour celle de la dysphagie [5].

L'histoire naturelle des troubles de la production de parole au cours de la maladie de Parkinson avait été résumée par Selby en 1968, peu avant le développement des médicaments à action dopaminergique :

> Dans la grande majorité des cas de paralysie agitante (maladie de Parkinson), les troubles de la parole deviennent de plus en plus évidents au cours de la progression de la maladie. Les points d'accentuation disparaissent, le volume vocal diminue, tandis que la prononciation des consonnes se

> dégrade et que la phrase s'achève dans un murmure. Alors qu'au début de la maladie la voix est faible, monotone (sans variation de hauteur), l'aggravation progressive de la dysarthrie conduit à une diction devenant inaudible et inintelligible. Tandis que la lenteur générale des mouvements se traduit aussi dans le débit de parole dans certains cas, d'autres patients parlent vite en emmêlant les mots et quelques-uns réalisent une accélération des mots jusqu'à la fin de la phrase, imitant la festination de la marche.

C'est dans le but explicite de rationaliser la prise en charge rééducative qu'a émergé la préoccupation d'identifier des caractéristiques particulières aux troubles de la voix et de la parole observés chez les patients parkinsoniens. La contribution de l'équipe de la Mayo Clinic [6] a été largement reconnue dans la littérature, notamment pour ce qui concerne le concept de dysarthrie hypokinétique attribué à la maladie de Parkinson ; les dix dimensions les plus déviantes, considérées comme caractéristiques de la parole parkinsonienne, ont été établies chez 32 patients et sont dans l'ordre de spécificité décroissante : la monotonie de hauteur, la réduction de l'accentuation, la monotonie de l'intensité, l'imprécision des consonnes, les pauses inappropriées, les accélérations brèves, la raucité de la voix, la voix « soufflée », la hauteur moyenne et le débit variable. Pour la hauteur moyenne, la déviation, bien que peu marquée, était orientée vers l'abaissement, tandis que le débit moyen était plutôt orienté vers l'accélération. L'originalité de l'approche résidait dans l'analyse globale du système de production de parole incluant la respiration, la phonation ainsi que la résonance et l'articulation (figure 15.1).

Dans le but de préciser l'évolution des troubles de la parole au cours de la progression de la maladie de Parkinson, deux études épidémiologiques transversales ont été conduites ultérieurement. Une première étude [7] a concerné 200 patients parkinsoniens évalués en l'absence de traitement antiparkinsonien dans une tâche de lecture à voix haute et de conversation spontanée. L'analyse perceptive a retrouvé une prédominance nette de la dysphonie (89 % des patients), les troubles de l'articulation et du débit étant plus rares (respectivement 45 % et 20 % des patients), de même que les troubles de résonance (10 % des patients), l'absence de toute anomalie ne concernant que 11 % des patients. Ces données ont suggéré une progression « caudorostrale » des troubles du conduit vocal au cours de la maladie, débutant au niveau laryngé pour atteindre ensuite la partie posté-

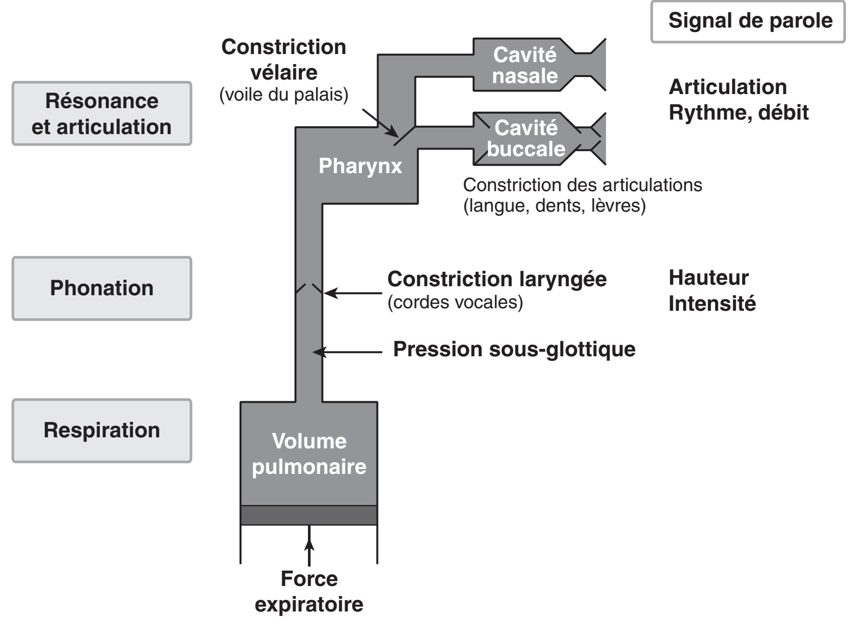


Figure 15.1. Modélisation des différentes fonctions du système de production de la voix et de la parole, à l'exclusion du contrôle exercé par le système nerveux.

rieure de la constriction linguopalatine, puis sa partie antérieure et enfin la constriction bilabiale. Une autre étude plus récente [8] a été conduite chez 200 patients parkinsoniens évalués avec leur traitement antiparkinsonien habituel dans une tâche de conversation spontanée. L'analyse perceptive a montré l'absence de toute anomalie chez 26 % des patients. Parmi les 74 % montrant des anomalies de sévérité variable, la dysphonie prédominait d'autant plus que l'atteinte globale de la communication parlée était moins sévère (94 % dans le groupe d'atteinte légère, 72 % dans le groupe d'atteinte modérée, 46 % dans le groupe d'atteinte sévère et 14 % dans le groupe d'atteinte extrême). Les troubles de l'articulation et du débit n'apparaissaient qu'à partir du groupe d'atteinte modérée et prenaient progressivement une importance croissante allant de pair avec la sévérité globale des troubles de parole. Ces résultats confirment le caractère précoce de la dysphonie au cours de la maladie de Parkinson : toutefois, la progression de la maladie s'exprime ensuite davantage par les troubles de l'articulation et du débit, lesquels perturbent l'intelligibilité de façon plus nette.

De survenue plus tardive au cours de l'évolution de la maladie, les troubles de la déglutition et l'hypersialorrhée ont une prévalence estimée à plus de 70 % [3,9]. À l'inverse des troubles de la production de parole, la progression de la dysphagie se fait plutôt dans le sens « rostrocaudal » avec une atteinte précoce de la fermeture labiale et un allongement du temps buccal volontaire par propulsion insuffisante du bolus par la langue et retard du déclenchement du temps pharyngé réflexe, favorisant ainsi la stase intrabuccale et le bavage [3,10] : un aspect important à souligner est la dopasensibilité de ces troubles, avec notamment une réponse à l'apomorphine sous-cutanée souvent conservée, même aux stades très avancés de la maladie, ce qui peut constituer un élément à prendre en compte dans la prise en charge [11].

Méthodes d'évaluation

Le dépistage et l'évaluation des troubles de la parole et de la déglutition représentent l'étape initiale du « bilan » orthophonique, préalable indispensable à la prise en charge rééducative.

Troubles de la production de parole [2]

Dans sa pratique clinique au quotidien, le neurologue ne dispose actuellement que d'un outil rudimentaire d'évaluation des troubles de la parole chez les patients parkinsoniens ; il s'agit de l'item 18 (parole) de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [12], qui décrit cinq stades de sévérité croissante :

- 0 : parole normale ;
- 1 : baisse légère de l'intonation et du volume ;
- 2 : parole monotone, brouillée mais compréhensible, nettement perturbée ;
- 3 : perturbation marquée de la parole, difficile à comprendre ;
- 4 : parole inintelligible.

Au travers de cette description conventionnelle de la progression du handicap de la communication parlée au cours de la maladie de Parkinson, la précocité de la dysphonie et de la dysprosodie se trouve confirmée sur les stades 1 et 2, précédant l'émergence de la dysarthrie qui altère l'intelligibilité aux stades 3 et 4. Cette précession de la dysphonie et de la dysprosodie a été rapportée chez des patients parkinsoniens avec handicap moteur faible et indépendants dans leur vie quotidienne, évalués en conversation « spontanée » au cours d'un entretien semi-structuré, les seules anomalies observées étant la réduction de variabilité de la hauteur et l'augmentation du nombre de pauses « non remplies » de durée supérieure à 1 seconde. L'image d'une trajectoire évolutive globale des troubles de la parole au cours de la maladie de Parkinson ne doit toutefois pas faire oublier la très grande variabilité interindividuelle du phénotype clinique selon la topographie précise de la dénervation dopaminergique et selon les stratégies d'adaptation développées par les patients eux-mêmes de façon plus ou moins consciente, ce qui affectera de façon également variable la production de parole ; il faut aussi tenir compte de la problématique générale de reproductibilité des observations et des enregistrements chez un patient donné. Au-delà de l'item UPDRS qui reste l'outil séméiologique pratique de dépistage pour le neurologue, l'objectif de l'orthophoniste sera d'évaluer de façon exhaustive les anomalies des différentes fonctions intervenant dans le système

de production de parole (respiration, phonation, résonance et articulation), sans ignorer les dimensions cognitives et psychologiques de la communication parlée.

L'évaluation des troubles de la parole dans la maladie de Parkinson reste basée pour l'essentiel sur l'analyse perceptive, laquelle permet d'appréhender l'ensemble des fonctions impliquées dans le système de production de parole, les différentes méthodes instrumentales étant par nature limitées dans leur champ d'analyse à l'une de ces fonctions, exception faite toutefois pour les méthodes multiparamétriques d'analyse acoustique et aérodynamique dont l'exhaustivité, par rapport à la complexité du signal de parole, dépend aussi des applications disponibles. L'apport récent de méthodes objectives et automatisées du signal acoustique de la parole contribue à surmonter cette difficulté en donnant accès à l'analyse d'un matériel verbal beaucoup plus exhaustif, tel que la lecture d'un texte ou encore la production de parole spontanée [13].

L'échelle dite GRBAS I (Grade, Roughness, Breathiness, Aesthenia, Strain) [14] est un outil global d'évaluation de la qualité de la voix très largement répandu : elle évalue six items de la dysphonie (altération globale, raucité, souffle, faiblesse, forçage, instabilité) en quatre niveaux de sévérité croissante (normal, léger, modéré, sévère). Une grille d'évaluation perceptive générale des troubles de la production de parole a récemment été mise au point en langue française avec étude de validation [15,16] : elle comporte 33 items de la dysphonie, de la dysprosodie et de la dysarthrie, couvrant l'ensemble des fonctions (respiratoire, laryngée, résonance et articulation) et l'intelligibilité, cotés sur cinq niveaux de sévérité croissante du trouble (normal, léger ou rare, modéré ou occasionnel, marqué ou fréquent, sévère ou permanent).

La fonction respiratoire est probablement altérée dans la maladie de Parkinson. Les anomalies rapportées consistent en une réduction du volume mesuré de la cage thoracique au début de l'expiration « contrôlée » initiant un groupe de souffle chez les patients, le débit de parole étant alors plus rapide à l'intérieur du groupe de souffle. Il convient de préciser qu'un groupe de souffle correspond à la parole produite au cours d'une expiration, entre deux prises de souffle. La pression intraorale est également réduite chez les parkinsoniens, alors que la pression sous-glottique (estimée lors d'une occlusion précédant une partie voisée) n'est pas différente de celle des sujets normaux. Toutefois, la mesure de la pression intraorale pour estimer la pression sous-glottique pose le problème de sa validité pour peu que l'occlusion à la sortie du conduit vocal soit incomplète. La confirmation d'une réduction de la pression sous-glottique dans la maladie de Parkinson permettrait néanmoins de rendre compte des modifications fréquemment rapportées du signal laryngé, notamment la réduction de l'intensité moyenne et, dans une moindre mesure, la réduction de la hauteur moyenne. Sur ce point, les résultats obtenus par la mesure du temps maximal de phonation (TMP) au cours de la voyelle tenue restent variables d'une étude à l'autre [17], même si la tendance dominante est de retenir l'absence de perturbations du TMP dans la maladie de Parkinson [18]. La problématique du débit de parole est encore plus difficile à résoudre, car elle dépend largement de la situation de production de parole, de la méthode d'analyse utilisée et de la stratégie adaptative des patients : en témoignent les résultats très contradictoires rapportés dans la littérature [17].

La fonction laryngée est généralement considérée comme anormale dans la maladie de Parkinson. Le dysfonctionnement s'exprime par la réduction de l'intensité moyenne du signal de parole [18], mais l'aptitude à augmenter le volume vocal, quand la distance avec l'interlocuteur augmente, reste préservée, au moins en partie. La conséquence du dysfonctionnement laryngien sur la hauteur moyenne reste controversée, et donc non résolue actuellement, les études retrouvant soit un abaissement, soit une élévation de la fréquence fondamentale dans la maladie de Parkinson. Le retentissement d'anomalies laryngées sur le timbre et la qualité de la voix est attesté par les observations vidéoendoscopiques : les anomalies décrites sont des tremblements et des aspects de béance glottique avec des positions asymétriques des cordes vocales responsables de fermeture laryngée incomplète pendant la phonation.

La fonction de résonance est probablement atteinte dans la maladie de Parkinson, mais ses altérations restent discrètes, qu'il s'agisse de désordres affectant la constriction vélopharyngée [7] ou la géométrie du conduit vocal évaluée par le triangle vocalique.

Enfin, *la fonction articulatoire est nettement perturbée dans la maladie de Parkinson* avec une atteinte plus particulière des consonnes occlusives, mais aussi des affriquées et des fricatives : un aspect spécifique de l'imprécision articulatoire particulièrement étudié est la perturbation de la diadococinésie.

Troubles de la déglutition et de la salivation

Leur dépistage par le neurologue peut aussi se baser sur les items 6 et 7 de l'échelle UPDRS [12], mais il convient, compte tenu de la sous-estimation fréquente de ces troubles par les patients, d'en préciser l'impact sur la vie quotidienne par un questionnaire d'autoévaluation et par une enquête nutritionnelle conduits par l'orthophoniste [19]. Ce temps de dépistage sera complété par l'évaluation du temps et du nombre de déglutitions pour ingérer 150 ml d'eau ainsi que par l'observation de la prise d'un repas [20].

Les explorations instrumentales (nasofibroscopie et radiocinéma) permettent de mieux analyser la nature des perturbations et d'objectiver les fausses routes. *Les trois temps de la déglutition peuvent être perturbés* [10] : trouble de la propulsion linguale avec mouvements d'aller-retour du bolus alimentaire au cours du temps buccal, retard de déclenchement du temps pharyngé avec stase laryngée dans les vallécules et les sinus piriformes, dysfonctionnement du sphincter supérieur de l'œsophage.

L'hypersialorrhée, souvent rapportée par les patients, ne correspond pas à un excès de production de salive, celle-ci étant bien au contraire réduite au cours de la maladie de Parkinson [21] : l'excès de salive avec stase intrabuccale et bavage n'est en fait que la conséquence d'une déglutition défaillante, représentant une manifestation précoce de la dysphagie.

Méthodes de rééducation

Principes généraux

Une prise en charge pluridisciplinaire associant neurologues, phoniatres et orthophonistes a été préconisée en se basant sur les principes suivants [1,22] : précocité de la prise en charge, soutien psychologique des patients avec implication de l'entourage, rééducation ciblée (sur l'effort vocal), une pratique simple fondée sur la mise en jeu d'une commande volontaire avec autoévaluation possible (utilisant les enregistrements), mettant en œuvre un programme intensif (quatre séances par semaine) et concentré dans le temps (4 semaines de durée), et comportant enfin des évaluations avant et après la prise en charge avec des programmes suivis d'exercices à domicile.

Données répondant aux critères de la « médecine basée sur les preuves »

En ce qui concerne les troubles de la production de parole, la méthodologie « Cochrane » a permis de sélectionner quatre programmes de prise en charge ayant fait l'objet d'études contrôlées et suggérant une efficacité de la prise en charge rééducative [22,23]. La première étude [24] comportait une prise en charge centrée sur le travail de l'intonation et de l'intensité vocale chez 26 patients. Le programme était de 10 séances de 1 heure regroupées sur 2 semaines. La comparaison des performances avant et après la prise en charge a montré une amélioration de l'intelligibilité de la parole et une réduction significative des anomalies de la voix. La seconde étude [25] a comparé 12 patients bénéficiant de 35 à 40 heures de rééducation sur 2 semaines à 10 autres patients non rééduqués. Le programme comportait un travail en groupe avec exercices analytiques centrés sur le contrôle de la respiration, de l'articulation, du débit, des variations d'intonation et d'accentuation en séances matinales, complétées l'après-midi par des exercices globaux avec lectures, enregistrements vidéo et discussions. L'évaluation à l'aide d'une grille clinique analytique a retrouvé une amélioration multimodale chez les patients rééduqués. La troisième étude [26] a comparé 6 patients bénéficiant d'une rééducation de 10 séances de 1 heure sur 4 semaines à 6 patients non rééduqués. Le programme comportait des exercices individuels portant sur la prosodie, la phonation, l'articulation et un travail de relaxation. L'évaluation clinique et acoustique, effectuée 4 semaines après la prise en charge, a montré dans le groupe traité une amélioration de la motricité des organes de la parole, une augmentation de

l'intensité de la voix et une amélioration de la prosodie. Enfin, la méthode de rééducation phonatoire intensive, baptisée LSVT (Lee Silverman Voice Treatment), a fait l'objet de plusieurs études contrôlées [27,28]. Ce programme est ciblé sur l'effort vocal pour lutter contre l'hypophonie et repose sur une méthodologie simple et standardisée de 4 séances par semaine et une durée de 4 semaines : une description détaillée en langue française est disponible dans une revue récente [29]. La comparaison des patients traités à un groupe équivalent de patients non traités a retrouvé une augmentation très marquée de l'intensité chez les patients traités, l'effet bénéfique pouvant se prolonger longtemps après la fin de la prise en charge et contribuant aussi à améliorer l'articulation et l'intelligibilité.

Pour les troubles de la déglutition, il n'existe pas à ce jour d'études répondant aux critères de la méthodologie « Cochrane ». Toutefois, il a été rapporté un bénéfice collatéral de la prise en charge de la dysarthrie par la méthode LSVT sur les troubles de la déglutition [30]. En pratique rééducative, la prise en charge de la dysphagie reposera sur l'utilisation optimisée des médicaments dopaminergiques [31] et sur la prévention des fausses routes par des conseils diététiques (texture des repas) et des postures de protection (tête inclinée vers l'avant) avec accompagnement de l'élévation du larynx [20].

La sialorrhée a fait l'objet de plusieurs études contrôlées en double insu, selon les critères de la « médecine basée sur les preuves », utilisant l'injection de toxine botulique intraparotidienne et en sous-maxillaire, et rapportées dans une revue récente [32] : les injections sont en règle pratiquées sous contrôle échographique de manière à faciliter l'épargne du nerf facial au niveau parotidien et à limiter la diffusion de la toxine au niveau sous-maxillaire. Ces études ont retrouvé une efficacité dans plus de 2 cas sur 3 avec une durée moyenne de 12 à 20 semaines.

La prise en charge orthophonique des troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson est encore insuffisamment développée, notamment en raison de la difficulté à justifier son efficacité dans des études contrôlées. La prise de conscience récente de l'importance de la « médecine basée sur les preuves » a permis de recueillir rapidement des données utilisables et de plus en plus convaincantes en faveur d'une prise en charge préventive et rééducative précoce (sans attendre le développement de troubles trop sévères et inaccessibles à la rééducation). Cette prise en charge orthophonique s'appuie sur les éléments d'information fournis par les examens neurologiques et phoniatriques : elle doit se baser de façon idéale sur des séances organisées sur une courte période avec un rythme soutenu de manière à remplir leur objectif, qui reste d'améliorer la qualité de la communication et la sécurité de la prise alimentaire chez les patients.

Bibliographie

[1] Chevrie-Muller C. Intervention rééducative sur la voix et la parole dans la maladie de Parkinson. In : Rascol A, éditor. La maladie de Parkinson. Paris : Acanthe, Masson ; 1998. p. 223–37.

[2] Viallet F, Gayraud D. Les troubles de la production de parole au cours de la maladie de Parkinson : présentation générale. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal ; 2005. p. 99–109.

[3] Roubeau B. Troubles de la déglutition et leur prise en charge. In : Rascol A, éditor. La maladie de Parkinson. Paris : Acanthe, Masson ; 1998. p. 237–46.

[4] Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis : a survey. Folia Phoniatr Logop 1994 ; 46 : 9–17.

[5] Muller J, Wenning GK, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. Arch Neurol 2001 ; 58 : 259–64.

[6] Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. J Speech Hear Res 1969 ; 12 : 462–96.

[7] Logeman JA, Fisher HB, Boshes B, et al. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. J Speech Hear Dis 1978 ; 43 : 47–57.

[8] Ho AK, Iansek R, Marigliani C, et al. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. Behav Neurol 1998 ; 11 : 131–7.

[9] Edwards L, Pfeiffer R, Quigley E, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 1991 ; 6 : 151–6.

[10] Auzou P. Les troubles de la déglutition dans la maladie de Parkinson. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors.

Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 305–12.

[11] Tison F, Wiart L, Guatterie M, et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. Mov Disord 1996; 11 : 729–32.

[12] Fahn S, Elston R. UPDRS development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In : Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, éditors. Recent developments in Parkinson's disease, vol. II. New Jersey : Macmillan; 1987. p. 153–63.

[13] Teston B, Viallet F. La dysprosodie parkinsonienne. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 161–93.

[14] Hirano M. Objective evaluation of the human voice clinical aspects. Folia Phoniatr 1989; 41 : 64–144.

[15] Parais AM, Auzou P. Analyse perceptive de la dysarthrie. In : Auzou P, Ozsancak C, Brun V, éditors. Les dysarthries. Problèmes en médecine de rééducation. Paris : Masson; 2001. p. 23–37.

[16] Ozsancak C, Parais AM, Auzou P. Évaluation perceptive de la dysarthrie : présentation et validation d'une grille clinique. Rev Neurol (Paris) 2002; 158 : 431–8.

[17] Schulz GM, Grant MK. Effects of speech therapy and pharmacologic and surgical treatments on voice and speech in Parkinson's disease : a review of the literature. J Commun Disord 2000; 33 : 59–88.

[18] Fox CM, Ramig LO. Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson's disease. Am J Speech Lang Pathol 1997; 6 : 85–94.

[19] Gilet E. La prise en charge des patients parkinsoniens. In : Woisard V, Puech M, éditors. La réhabilitation de la déglutition chez l'adulte. Marseille : Solal; 2003.

[20] Puech M. La prise en charge des troubles de la déglutition chez le patient parkinsonien. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 377–96.

[21] Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, et al. Salivary production in Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20 : 204–7.

[22] Oszancak C. Prise en charge de la dysarthrie parkinsonienne : revue de la littérature. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 271–83.

[23] Deane KHO, Ellis-Hill C, Jones D, et al. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17 : 984–91.

[24] Scott S, Caird F. Speech therapy for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46 : 140–4.

[25] Robertson SJ, Thomson F. Speech therapy in Parkinson's disease : a study of the efficacy and long_ term effects of intensive treatment. Br J Disord Commun 1984; 19 : 213–24.

[26] Johnson JA, Pring TR. Speech therapy and Parkinson's disease : a review and further data. Br J Disord Commun 1990; 25 : 183–94.

[27] Ramig LO, Countryman S, Thompson LL, et al. Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson's disease. J Speech Hear Res 1995; 38 : 1232–51.

[28] Ramig LO, Sapir S, Countryman S, et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease : a 2-year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71 : 493–8.

[29] Rolland-Monnoury V. Prise en charge de la dysarthrie parkinsonienne par la méthode LSVT. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 253–70.

[30] Sharkawi A, Ramig LO, Logeman JA, et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) : a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72 : 31–6.

[31] Tison F, Guatterie M. Effet de la stimulation dopaminergique sur les troubles de la déglutition dans la maladie de Parkinson. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 313–9.

[32] Krystkowiak P. Hypersialorrhée chez le patient parkinsonien. In : Ozsancak C, Auzou P, éditors. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge. Marseille : Solal; 2005. p. 335–44.

Index